

NEUROLOGISCHE SYNDROME ,
DIFFERENTIALDIAGNOSEN UND
THERAPIE DES BOTULISMUS

Edgar Stocker
München 1980

A U S D E R N E U R O L O G I S C H E N K L I N I K
D E R U N I V E R S I T Ä T M Ü N C H E N

DIREKTOR: PROF. DR. MED. ADOLF SCHRADER

N E U R O L O G I S C H E S Y N D R O M E ,
D I F F E R E N T I A L D I A G N O S E N U N D
T H E R A P I E D E S B O T U L I S M U S
E I N E L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DES FACHBEREICHES MEDIZIN DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN

vorgelegt von
EDGAR STOCKER
aus Petersdorf

München 1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität

München.

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Láhoda

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 05. 08. 80



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. Einleitung	1
2. Geschichtlicher Überblick	3
3. Mikrobiologische Daten	6
3.1. Morphologie des Erregers	6
3.2. Wachstumsbedingungen	6
3.2.1. Anaerobes Milieu und Eigenschaften der Kultur	6
3.2.2. Temperaturbereich für das Wachstum der Erreger, Hitzeresistenz der Sporen und der Toxine	7
3.2.3. Resistenz der Sporen und der Toxine gegenüber Wasserstoffionen, Sonneneinwirkung und Detergentien	9
3.2.4. Resistenz der Sporen gegenüber Salzkonzentrationen	9
3.3. Eventuelle Wachstumsmöglichkeit unter nicht streng anaeroben Voraussetzungen	10
3.4. Toxinproduktion und andere Eigenschaften induziert durch Bakteriophagen	10
4. Epidemiologie	11
4.1. Verbreitung von Cl. bot. in der Natur	11
4.2. Krankheitshäufigkeit und Letalität in den verschiedenen Ländern	13
4.2.1. USA	13
4.2.2. Kanada	14
4.2.3. Japan	14
4.2.4. Europäische Länder	14
4.3. Abhängigkeit der Erkrankungshäufigkeit von Ernährungs- und Konservierungsgewohnheiten	16
5. Krankheitsverlauf nach Intoxikation mit den verschiedenen Typen	18
5.1. Anamnese	18
5.1.1. Inkubationszeit	18
5.1.2. Subjektive Beschwerden	19

	Seite
5.2.Klinischer Befund	21
5.2.1.Abdomen	21
5.2.2.Schleimhäute	21
5.2.3.Augen	22
5.2.4.Gesichts- und Schlundmuskeln	23
5.2.5.Extremitätenmuskulatur	23
5.2.6.Sensibilität, Bewußtsein, Temperatur und Pulsfrequenz	23
5.3.1.Verlauf nach Intoxikation mit Typ A	24
5.3.2.Verlauf nach Intoxikation mit Typ B	25
5.3.3.Botulismusfälle vom Typ E	28
5.3.4.Botulismusfälle mit den Typen C,D und F	29
5.4.Letalität bei jüngeren Menschen	29
6.Infektion mit Clostridium botulinum	30
6.1.Tierexperimente zum Nachweis der Infektiösi- tät von Clostridium botulinum	30
6.2.Fälle von Wundbotulismus	31
6.2.1.Kasuistik eines Falls	31
6.2.2.Häufigkeit, Verletzungsart, betroffener Personenkreis	32
6.2.3.Klinisches Bild	33
6.2.4.Überwiegen von Typ A bei Wundbotulismus	33
6.2.5.Wachstum von Cl.bot. in Synergie mit an- deren Erregern	33
6.2.6.Nachweis von Cl.bot. im Wundmaterial	34
6.2.7.Thherapie und Prophylaxe des Wundbotulismus	34
6.3.Botulismus bei Säuglingen	35
6.3.1.Häufigkeit und Art der Intoxikation	35
6.3.2.Klinisches Bild	35
6.3.3.Kasuistik eines Falls	36
6.3.4.Toxinnachweis im Stuhl, Häufigkeitsver- teilung der Toxintypen	36
6.3.5.Thherapie	36
6.3.6.Differentialdiagnosen	37
6.3.7.Säuglingsbotulismus als eine mögliche Ursache des plötzlichen Kindstodes	38

	Seite
6.3.8.Mögliche Infektionsquellen	38
6.3.9.Fördert das Milieu im Säuglingsdarm das Wachstum von Cl.bot.?	39
6.3.10.Prophylaxe	39
7.Intoxikation mit Botulinustoxinaerosol	40
7.1.Laborunfall mit toxischhaltigem Staub	40
7.2.Versprühung von Toxin als Kampfstoff	41
7.3.Schutzmaßnahmen	42
7.3.1.Allgemeine Schutzmaßnahmen	42
7.3.2.Prophylaxe durch Schutzimpfung	42
8.Struktur der Botulinustoxine	44
8.1.Entdeckungsgeschichte der Toxinstruktur	44
8.2.Definition eines Toxins	45
8.3.Gemeinsame molekulare Struktur der verschie- denen Toxintypen	46
8.4.Toxinaktivierung durch Proteasen	48
8.5.Bedeutung der Struktur für die Stabilität gegenüber Einflüssen im Verdauungstrakt	49
8.6.Einfluß des Kulturmediums auf die Toxinbildung	50
8.7.Lokalisation des Rezeptors im Toxinmolekül für die Bindung an die cholinerge Synapse	51
9.Pathophysiologie	52
9.1.Resorption des Toxins	52
9.1.1.Möglicher Resorptionsmechanismus	52
9.1.2.Ort der Toxinresorption	52
9.2.Toxizität bei den verschiedenen Tieren	53
9.3.Aufklärung von Ort und Mechanismus der Toxin- wirkung	55
9.3.1.Autopsiebefunde	55
9.3.2.Die motorische Endplatte als Zielort, des Toxins	56
9.3.3.Wirkung des Botulinustoxins an den choli- nergen Synapsen des autonomen Nervensystems	63
9.3.4.Licht-und elektronenmikroskopische Unter- suchungen der motorischen Endplatten nach Botulinusintoxikation.ACH als trophischer Transmitter	64

	Seite
9.3.5. Wirkt Botulinustoxin zentral?	65
10. Diagnose	
10.1. Klinische Zeichen	67
10.2. Toxinbestimmung im Serum, im Fäzes, in Nahrungsresten und Asservaten	68
10.3. Elektropysiologische Untersuchungen	70
10.3.1. EMG	70
10.3.2. Einzelfaser-EMG	72
10.3.3. Mikroelektrodenstudien am Muskelbiopsiematerial	73
10.3.4. EEG-Befunde	73
10.3.5. EKG-Veränderungen	73
10.4. Verlaufskontrolle	74
11. Therapie des Botulismus	75
11.1. Entleerung des Magen-Darm-Traktes	75
11.2. Kopplung von Botulinustoxin an eine nierengängige Substanz	75
11.3. Antitoxintherapie	76
11.4. Indikation zur Tracheotomie und Verlegung auf eine Intensivstation	79
11.5. Guanidintherapie	80
11.6. Therapie mit Germin	81
11.7. Wirkung von Kortikosteroiden	82
11.8. Einsatz von Antibiotika und anderen Medikamenten	83
11.9. Suche nach neuen Medikamenten zur Botulismustherapie	83
12. Differentialdiagnosen	85
12.1. Neurologische Krankheitsbilder	85
12.1.1. Myasthenia gravis	85
12.1.2. Eaton-Lambert-Syndrom	86
12.1.3. Guillain-Barré-Syndrom	87
12.1.4. Enzephalitis	88
12.1.5. Meningitis	89
12.1.6. Poliomyelitis	90
12.1.7. Akute Myopathien	91
12.1.8. Trichinose	91

	Seite
12.1.9.Tetanus und Rabies	91
12.1.10.Zerebrale Tumoren	92
12.2.Störungen des Elektrolythaushalts	92
12.2.1.Hypermagnesiämie,Hypokalziämie	92
12.2.2.Lähmungen bei Kaliumstoffwechselstörungen	92
12.3.Vergiftungen	93
12.3.1.Atropinvergiftung,Hydantoinintoxikation	93
12.3.2.Antibiotika	94
12.3.3.Methylalkoholintoxikation	95
12.3.4.Schwermetallvergiftungen	95
12.3.4.1.Bleivergiftung	95
12.3.4.2.Quecksilbervergiftung	96
12.3.4.3.Arsenvergiftung	96
12.3.4.4.Phosphorvergiftung	97
12.3.5.Kohlenmonoxidvergiftung	98
12.3.6.Schlangengifte	98
12.3.7.Spinnengift	99
12.3.8.Zeckengift	100
12.3.9.Pilzvergiftungen	100
12.4.Verschiedene andere Krankheiten	100
12.4.1.Akute Gastroenteritis und akutes Abdomen	100
12.4.2.Herzinfarkt und Angina pectoris	101
12.4.3.Schlaganfall	101
12.4.4.Akute Pharyngitis	101
12.4.5.Diphtherie	101
13.Prophylaktische Maßnahmen zur Botulismusbe- kämpfung	103
13.1.Erkennung von verdächtigen Nahrungsmitteln	103
13.2.Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen bei der Kon- servierung im Haushalt	104
13.3.Wann besteht Gefahr bei kommerziell produzier- ten Konserven?	104
14.Diskussion	106
15.Zusammenfassung	116
16.Literaturverzeichnis	119



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. E I N L E I T U N G

Nach Paragraph 1 des Bundesseuchengesetzes gehört der Botulismus zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten. Die jährliche Inzidenz von ca. 40 bis 80 Fällen in der Bundesrepublik ist, bezogen auf die Gesamtbevölkerung von rund sechzig Millionen relativ gering im Vergleich zu anderen Nahrungsmittelintoxikationen (218). Doch das Gift, das *Clostridium botulinum*, ein streng anaerob wachsender Bazillus, produziert, ist die bekannteste giftige Substanz bezogen auf die Gewichtseinheit, bezieht man es sogar auf das Molekulargewicht, wird die Relation zu anderen Giften, z.B. dem Tetanustoxin, noch viel eindrucksvoller. Weniger als 100 µg reichen zur Tötung eines erwachsenen Menschen auf oralem Weg, parenteral reicht eine noch viel geringere Dosis aus (137). Gerade in ländlichen Gegenden, wo das Einkochen, Einwecken, Pökeln und Räuchern im Haushalt noch weit verbreitet sind, kommen immer wieder sporadische Ausbrüche, die entweder nur eine kleine Zahl oder gelegentlich auch eine größere Gruppe, meist eine Tischgemeinschaft, betreffen, vor. Aber auch kommerziell konservierte und verpackte Nahrungsmittel führen gelegentlich zu einem Ausbruch, wenngleich viel seltener auf Grund der strengeren Kontrollen in der Nahrungsmittelindustrie. Es sind gerade die ersten Patienten in einem Ausbruch, bei denen die Diagnose anfangs oft nicht erkannt und mit einer großen Anzahl unterschiedlichster Krankheiten, meist mit neurologischer Symptomatik, verwechselt wird. Beim Botulismus ist aber auch heute noch die Erkennung im Anfangsstadium von Wichtigkeit, frühzeitige Einleitung der Therapie erhöht die Überlebenschancen der Patienten und weiter ist die möglichst frühzeitige Meldung an die Gesundheitsbehörden, gerade bei kommerziell vertriebenen Lebensmitteln, von großer Bedeutung zur Eliminierung der Intoxikationsquelle. Die Benennung Botulismus leitet

sich von dem lateinischen Wort Botulus, die Wurst, ab; früher war auch noch die Bezeichnung Allantiasis, vom griechischen Allantois, die Wursthaut, üblich. Es waren Würste, besonders voluminöse, geräucherte Blutwürste, nach deren Verzehr dieses Krankheitsbild zuerst beobachtet und beschrieben wurde. Justinus Kerner (119), der diese Intoxikation erstmals genauer beschrieb, nannte sie schlicht Wurstvergiftung. In Rußland war dieses Syndrom im vorigen Jahrhundert unter der Bezeichnung Ichthyismus bekannt, es waren dort vor allem unzureichend eingesalzene Fische, die zu Krankheitsfällen Anlaß gaben (6). Von den acht antigenetisch differenten bis jetzt bekannt gewordenen Toxintypen A, B, C_a, C_b, D, E, F und G sind für menschliche Intoxikationen fast ausschließlich Typ A, B und E verantwortlich. Am schwersten verlaufen die Typ-A-Fälle, im Durchschnitt am mildesten die Typ-B-Fälle, wie sie überwiegend in Europa vorkommen. Aus Amerika wurden ab den fünfziger Jahren aber auch Botulismusfälle bekannt, die nicht auf eine Intoxikation mit kontaminierten Nahrungsmitteln zurückzuführen waren, sondern nach Unfällen mit stark verschmutzten Wunden auftraten, es handelte sich um eine Infektion mit Cl. bot., und seit 1976 werden bei Säuglingen Fälle beschrieben, ebenfalls zuerst in Amerika, denen wahrscheinlich eine intestinale Infektion mit Cl. bot. zugrunde liegt.

2. G E S C H I C H T L I C H E R Ü B E R B L I C K

Die ersten Fälle durch Wurstvergiftung wurden aus Württemberg gemeldet. 1802 wurde im Allgemeinen Reichsanzeiger erstmals vor dem Verzehr geräucherter Blutwürste gewarnt. Der erste bekannt gewordene Ausbruch soll sich 1793 in Kleinenzhoof in Wildberg ereignet haben, 13 Personen erkrankten, 6 starben davon (107). Der Arzt und Dichter Justinus Kerner stellte als erster genaue Beobachtungen über die Wurstvergiftung an. In wenigen Jahren erfuhr er von 76 Fällen, von 36 wußte er die genauere Krankengeschichte, 12 Fälle beobachtete er selbst (120). Bereits früh fiel der Verdacht auf große und voluminöse Würste, wobei sich das Innere der Würste durch außerordentliche Giftigkeit auszeichnete, die peripheren Schichten dagegen oft ohne Schaden verzehrt werden konnten. Größere Zeichen von Verdorbenheit ließen die angeschuldigten Würste oft vermissen, meist war nur der Kern etwas erweicht, sulzig oder ähnelte schmierigem Käse, ein ranziger, säuerlicher Geschmack ließen Verdacht schöpfen (24, 104, 120, 133, 202). Kerner führte die Giftwirkung auf Fettsäuren zurück, die sich im Innern der Würste unter Luftabschluß bilden sollten, ähnliches glaubte er bei Leichen in luftdichten Gräbern beobachtet zu haben (119). Die unterschiedlichsten Substanzen hatte man als Gift verdächtigt: Blausäure, pflanzliche Alkaloide, giftige Bestandteile in den Rauchgasen, giftige Gewürzsaamen, Schwermetalle, doch nachgewiesen konnten diese Substanzen nie werden (24, 107, 119, 120, 202). Als Giftquelle dachte man auch an niedrige Pflanzen, weil gelegentlich an der Oberfläche besonders bei Schinken schimmelige Auflagerungen gesehen wurden, die Organismen sollten von dort in die Tiefe wandern (189, 197). In Rußland war der Ichthyosismus, die Fischvergiftung weit verbreitet, Arustamoff (6) wies auf die Ähnlichkeit der Symptomatik bei Ichthyosis-

mus und Wurstvergiftung hin, er glaubte auch den Verursacher der Giftwirkung gefunden zu haben, doch wahrscheinlich handelte es sich um koliforme Bakterien, die er entdeckte. In der Zeit nach Kerners erster Veröffentlichung beobachtete man Botulismusefälle nicht nur nach Verzehr von Würsten, sondern auch nach Genuß anderer, meist konservierter Nahrungsmittel, wie Schinken, Pökelfleisch (197), Wildenten (189), selbst nach Austerngenuß (22). Als Therapie war eigentlich nur das Erbrechen lassen und die Verabreichung von Abführmitteln und Klistieren als wirksam anerkannt, wie sie auch bei anderen Vergiftungen üblich waren. Doch da die Ätiologie unklar war, schlug man eine große Anzahl von Behandlungsmethoden vor, mitunter die galvanische Reizung zur Anregung der gelähmten Muskeln und des geschwächten Herzens (24, 119) und die Ernährung mit der Schlundsonde (119, 188).

Im Dezember 1895 ereignete sich im Dorf Ellezelles in Holland nach Genuß von Schinken bei einer Leichenfeier unter den Mitgliedern eines Musikvereins eine schwere Botulismusepidemie, 34 Musiker erkrankten, 13 schwebten in Lebensgefahr, 3 starben davon. Die Reste des angeschuldigten Schinkens wurden an van Ermengem gesandt, dieser führte genaue Untersuchungen durch, welche zur Entdeckung des *Bazillus botulinus* führten (72). Es handelte sich um einen anaeroben Bazillus von 4 bis 9 u Länge, 0,9 bis 1,2 u Dicke, er stellte ein Stäbchen mit abgerundeten Enden dar. Bei der Sporenbildung entwickelten sich an den Enden ovale Körperchen. Der Bazillus war nur schwach beweglich und trug 4 bis 8 ziemlich lange wellenförmige Geißeln. Van Ermengem hielt eine Infektion durch den Erreger für weitgehend unwahrscheinlich, sondern die Krankheit wird durch das in der Nahrung präformierte Toxin ausgelöst. Die Körpertemperatur der Warmblüter schien ungünstig für das Wachstum des Erregers. Als Therapie hielt er nur Erbrechen und Abführen als wirksam und empfahl die Entwicklung von Antitoxin, was 1897 im Tierversuch mit Ziegen erstmals Kempner (116) gelang.

1904 wurde der erste Botulismusausbruch, der auf eine Gemüsekonserve (Bohnen) zurückzuführen war, in Deutschland bekannt, der Ausbruch ereignete sich in Darmstadt (142). Bei dieser Gelegenheit fand man einen neuen Toxintyp, er unterschied sich von dem in Ellezelles gefundenen, man bezeichnete ihn als Typ D (Darmstadt), den anderen als Typ E (Ellezelles) (144). Burke (28) führte 1919 dann die bis heute übliche Bezeichnung Toxin vom Typ A und B ein. Der in Darmstadt gefundene Stamm wuchs auch bei Körpertemperatur von 37°C noch gut und produzierte dabei genügend Toxin, im Unterschied zu dem von van Ernengem gefundenen Stamm.

1920 zeigte Edmonson (67) in Tierversuch, daß Cl.bot. unter Umständen auch infektiös werden kann, zu einem ähnlichen Ergebnis kam Orr (176), wenngleich beide eine Infektion mit Cl.bot. beim Menschen nicht für sehr wahrscheinlich hielten.

1921 bewies Schübel (204) in Versuchen mit Fröschen, daß das Nervensystem den Angriffsort für das Botulinustoxin darstellt, er nahm noch einen zentralen und peripheren Angriffspunkt an, die periphere Wirkung erwies sich als curareähnlich.

1922 Entdeckung von Cl.bot. Typ C (181), 1927 Entdeckung von Typ D in Südafrika (53).

1936 typisierte Gunnison (86) erstmals Cl.bot. Typ E in einer Kultur, die aus der Sowjetunion stammte. Hazen (97) berichtete noch im selben Jahr den ersten menschlichen Botulismusfall, der auf Typ E zurückzuführen war.

1946 gelang die Reindarstellung und Kristallisation von Typ-A-Toxin (139).

1959: Bestimmung von Cl.bot.-Typ-F aus einer Kultur, die von einem Botulismusfall in Dänemark stammte (165).

1969 wurde aus einer Bodenprobe, die von einem Kornfeld in Argentinien stammte, Cl.bot.-Typ-G gezüchtet (80).

3. MIKROBIOLOGISCHE DATEN

3.1. Morphologie des Erregers

Clostridium botulinum bildet große dicke Stäbchen mit einer Länge von 4 bis 6 μ und einer Dicke von ca. 0,9 μ , die Enden sind abgerundet(84). Aus jungen Kulturen gewonnene Erreger verhalten sich grampositiv, werden aber mit zunehmenden Alter der Kultur rasch gramlabil bis gramnegativ. Die vegetativen Formen tragen peritriche Begeißelung. Subterminal oder terminal im Stäbchen liegen die Sporen, was den Stäbchen ein tennisschlägerähnliches Aussehen gibt(72,84).

3.2. Wachstumsbedingungen

3.2.1. Anaerobes Milieu und Eigenschaften der Kultur.

Cl. bot. vermehrt sich nur unter streng anaeroben Bedingungen. Allen anaeroben Bazillen ist gemeinsam, daß ihnen die Cytochrom- und Cytochromperoxidase fehlen, folglich kann Sauerstoff in der Atmungskette nicht weiter als Wasserstoffakzeptor verwendet werden, auch fehlt ihnen die Katalase und Peroxidase, somit kann Wasserstoffperoxid nicht mehr weiter metabolisiert werden, was zu einer toxischen Anhäufung von Wasserstoffperoxid im sauerstoffhaltigem Milieu führt. Anaerobier wickeln ihre Stoffwechselprozesse nur bei negativen Oxidations-Reduktionspotential, also in einem stark reduzierenden Medium ab(108). Auf üblichen Fleischextrakt-Pepton-Nährböden läßt sich *Cl. bot.* gut züchten, für sein Wachstum ist Eiweiß oder ein bestimmtes Gemisch von Aminosäuren im Medium notwendig(84). Mit anaerober Technik reingezüchtete Kulturen prüft man biochemisch auf die Vergärung von Glukose, Maltose, Lactose, Saccharose und Salicin, weiter auf KNO_3 -Reduktion, Gas-, Indol-, H_2S -Produktion, Verflüssigung von Gelatine und von Löfflerserum (Proteolyse). Ferner kommt die morphologische Beurteilung der Stäbchen und Sporen sowie der Tiefen- und Oberflächenkolonien hin-

zu. Cl. bot. ist aber im Gegensatz zu anderen saprophytären und pathogenen Anaerobiern keine klar abgegrenzte Spezies. Entscheidend für die Zugehörigkeit eines Stammes von Cl. bot. ist deshalb nicht das durch die üblichen kulturellen, biochemischen und serologischen Methoden bestimmte Verhalten, sondern alleine das Toxinbildungsvermögen, welches bei Verdacht auf Botulismus immer geprüft werden muß (74, 88, 239).

3.2.2. Temperaturbereich für das Wachstum der Erreger, Hitzeresistenz der Sporen und des Toxins.

Die Hitzeresistenz der verschiedenen Cl. bot. Stämme weist eine große Variationsbreite auf. Sporen vom Typ A und B zeichnen sich durch besondere Hitzeresistenz aus, Sporen vom Typ E dagegen zeigen eine geringe Hitzestabilität. Das Absterben beim Erhitzen gehorcht einem logarithmischen Gesetz, junge Sporen erweisen sich als ausgesprochen hitzeresistent. Eine längere Inkubationszeit der Sporen im feuchten Milieu bei 20 bis 30°C scheint die Resistenz allmählich zu mindern, die Hitzeresistenz getrockneter Sporen bleibt über lange Zeiträume (selbst über einige Jahre) konstant. Die Hitzeresistenz hängt weiter von der Anzahl der Sporen im Milieu ab, mit ansteigender Zahl bis zu einer Million pro ml nimmt sie zu, bei noch größerer Zahl pro ml fällt sie wieder ab. Sporen, die in einem mit NaCl versetzten Medium bei einer Konzentration von 0,5 bis 6% erhitzt werden, zeigen keine Abnahme der Hitzeresistenz, Anwesenheit einer Konzentration von über 8% setzt sie weit herab, während eine Konzentration im Bereich von 0,5 bis 1% sie sogar erhöhen kann. Bei der Sterilisierung von Konserven muß beachtet werden, daß in den verschiedenen Nahrungsmitteln die Spannweite der Hitzeresistenz weit auseinanderklafft, von zehn Minuten bis zu einigen Stunden bei 100°C (157). Im allgemeinen widerstehen Typ A und B im strömenden Wasserdampf dreieinhalb bis fünf Stunden lang, bei 120°C werden sie in zwanzig Minuten abgetötet, die Werte bei trok-

kener Hitze betragen 15 bis 60 Minuten bei 140°C und 5 bis 15 Minuten bei 160 bis 180°C (84).Cl. bot.-Typ-E-Sporen werden bei Erhitzen auf 80°C in 30 Minuten abgetötet(143,162),unter diesen Bedingungen isoliert man normal Sporen vom Typ A und B,bei 100°C reichen 5 Minuten bei Typ E zur Abtötung(86).Cl.bot.-Stämme wachsen in einem weiten Temperaturbereich,die meisten Stämme zeigen bei 37°C ,was der Körpertemperatur der Warmblüter entspricht,ein optimales Wachstum und eine optimale Toxinproduktion(28,176,217),nur wenige Autoren setzten den optimalen Temperaturbereich niedriger an (72,196).Unter 10°C wachsen Cl. bot.-Typ-A und B normal nicht und bilden auch kein Toxin,während Cl. bot.-Typ-E beides kann,es wächst,wenn auch langsam,noch bei Temperaturen bis zu $3,5^{\circ}\text{C}$ und bildet tödliche Toxinmengen innerhalb weniger Stunden bei 15°C (143,214).Bei genügend langer Aufbewahrung besteht selbst im Kühlschrank die Gefahr,daß mit Typ E kontaminierte Nahrungsmittel toxisch werden(195,232).

Botulinustoxin selbst,ein einfaches Protein,wird bei höheren Temperaturen schnell denaturiert und verliert seine Toxizität.Bei 80°C wird das Toxin in üblichen Kulturmedien innerhalb von sechs Minuten zerstört,allerdings scheint in den Sporen selbst das Toxin in einer Form vorzuliegen,die es einer Hitzeeinwirkung länger widerstehen läßt als das exogene Toxin im Medium(118),so daß durch Ingestion großer Mengen auf diese Weise erhitzter Sporen bei ihrer Lyse im Verdauungstrakt die Möglichkeit einer Intoxikation nicht ausgeschlossen ist. Auch in den verschiedenen Gemüsekonserven weist das Toxin eine große Variabilität in bezug auf seine Hitzeresistenz auf,in Konserven mit Getreide,Erbsen und Spinat,wo die Wärmeleitung langsam erfolgt,reicht eine Temperatur von 80°C kontinuierlich auf 100°C ansteigend oft nicht aus,um das Produkt innerhalb von 21 Minuten zu detoxifizieren.Verdächtige Nahrung sollte deshalb von vorn-

herein nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden(203).

3.2.3. Resistenz der Sporen und des Toxins gegenüber Wasserstoffionen, Sonneneinwirkung und Detergentien

Botulinustoxin erweist sich den ubiquitären Umwelteinflüssen gegenüber als nicht besonders stabil, dem Sonnenlicht längere Zeit ausgesetzt, verliert es seine Toxizität, dagegen im Dunkeln aufbewahrt, behält es seine toxische Potenz über eine lange Zeitspanne (fünf bis acht Monate lang) (203). Quaternären Ammoniumverbindungen, Laugen und flüssigen Seifen widersteht das Toxin nicht (84), auf die Alkaliempfindlichkeit des Toxins wies bereits van Ermengem hin (72). Ein pH-Wert unter 4,5 hemmt das Wachstum von Typ A und B (214), Typ E soll bis zu einem pH von 4,0 wachsen können (232).

3.2.4. Resistenz der Sporen gegenüber Salzkonzentrationen
Bei einer NaCl-Konzentration oberhalb von 6% keimen Cl. bot.-Stämme nicht mehr aus (72, 214), Sporen vom Typ E wachsen noch bis zu einer Salzkonzentration von 3,5% (195). Die übliche Salzkonzentration von 10% beim Pökeln hemmt somit sicher das Wachstum, wenngleich die Sporen selbst überleben können und sollte sich die Konzentration durch Stoffwechselprozesse und äußere Einflüsse verdünnen, besteht die Gefahr, daß die überlebenden Sporen auskeimen und Toxin bilden. Zuckergehalt von ca. 50% hat eine ähnliche wachstumshemmende Wirkung (214).

3.3. Eventuelle Wachstumsmöglichkeit unter nicht streng anaeroben Voraussetzungen

Von Fleischprodukten, z.B. beim Schinken, kann nicht immer angenommen werden, daß im Innern streng anaerobe Verhältnisse vorliegen. Wenn Cl. bot. in einem solchen Milieu sich trotzdem vermehrt, so könnte dies auf sauerstoffabsorbierende Kapazitäten des Fleisches zurückzuführen sein (72, 77) oder, was nicht selten der Fall ist, es liegt eine Mischflora vor, und die aeroben Bakterien verzehren

den Restsauerstoff und schaffen somit günstige Voraussetzungen für das Wachstum von Cl.bot.(77) - auch bei Fällen von Wundbotulismus könnten die beiden Mechanismen eine Rolle spielen.

3.4.Toxinproduktion und andere Eigenschaften induziert durch Bakteriophagen

Von den morphologischen Eigenschaften der Mikroorganismen und ihrem Verhalten in der anaeroben Kultur, wie Zuckerspaltungsvermögen, Gasentwicklung, Morphologie der Kultur und proteolytischen Eigenschaften kann nicht mit Sicherheit auf den Typ geschlossen werden, ja nicht einmal, ob es sich um toxische oder atoxische Stämme handelt. Alle Cl.bot.-Stämme Typ A und einige vom Typ B und F sind proteolytisch, alle vom Typ C, D und E sind nicht proteolytisch(53,86,246). Es gibt Hinweise dafür, daß die Fähigkeit zur Toxinproduktion und welchen Toxintyp ein Stamm bildet, wie vielleicht auch seine proteolytischen und andere biochemische Eigenschaften durch Bakteriophagen induziert werden(69,162,171). Hiermit wäre erklärbar, daß toxische und atoxische Stämme sich durch augenfällige Merkmale nicht unterscheiden müssen.

4. E P I D E M I O L O G I E

4.1. Verbreitung von Cl. bot. in der Natur

Der Entdecker des Cl. bot., van Ermengem, untersuchte die verschiedensten Proben aus der Umwelt bereits auf Anwesenheit von Cl. bot., in keinem Fall konnte Cl. bot. kulturell gezüchtet werden, selbst Bodenproben aus Ellezelles erwiesen sich als negativ, und van Ermengem zog daraus den Schluß, daß Cl. bot. in der Natur nur spärlich verbreitet sei; hiermit erklärte er auch das sporadische Auftreten von Botulismusfällen(72). Die ersten systematischen Untersuchungen der Umwelt auf Cl. bot. wurden in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Bereits Burke(27,28) fiel bei der serologischen Typisierung ihrer zwölf aus Umweltproben gewonnenen Stämme auf, daß die, welche aus den Angrenzerstaaten der Pazifikküste stammten, meist Typ A angehörten, die, welche aus den an den Atlantik angrenzenden Staaten stammten, dem Typ B zuzuordnen waren. Meyer und Duborsky(155) führten die bis jetzt umfangreichste systematische Untersuchung der Umwelt auf Cl. bot. durch, sie prüften Boden-, Gemüse-, Futter- und Dungproben aus allen Staaten der USA, mit Ausnahme von Virginia, auf Anwesenheit von Cl. bot.. Sie kamen zum Ergebnis, daß Cl. bot. in der Natur weit verbreitet ist, besonders in den Weststaaten der USA erwiesen sich die Proben häufig positiv auf Cl. bot., weniger häufig die aus den Staaten am Atlantik, und relativ selten die Proben aus den großen Wüstenstaaten und den Staaten im Mississippital. Im Boden der Weststaaten fand man besonders häufig Cl. bot.-Typ-A, während das Mississippital und das Gebiet der Großen Seen sich durch Überwiegen von Typ B auszeichnet, Typ B überwiegt ebenso im Boden der Staaten an der Atlantikküste, der intensiv landwirtschaftlich kultiviert wird. In bestimmten Gegenden Alaskas und Kanadas fand man hauptsächlich die Typen A und

B. In den europäischen Ländern (Proben wurden in Belgien, Dänemark, Holland, England und der Schweiz entnommen) fand man damals nur Typ B. Auch in China und auf den Hawaii-Inseln, es wurden nur wenige Proben untersucht, fand sich überwiegend Typ B (156). Die Entdeckung der Cl. bot. Typen C, D und E ist der damals verwendeten Untersuchungstechnik wahrscheinlich entgangen (155).

Im Gebiet der großen Seen Kanadas und der USA, den nördlichen Inseln Japans (hier besonders auf der Insel Hokkaido), im baltischen Seengebiet und auf Alaska findet sich bevorzugt Cl. bot.-Typ-E (53, 55, 64, 232, 238). Cl. bot.-Typ-E scheint in kühlen Gewässern der nördlichen Hemisphäre einen Selektionsvorteil zu haben, der Erreger kann sich selbst bei niedrigen Temperaturen noch vermehren und Toxin produzieren; man fand ihn im Sediment der Küstengewässer selbst noch in 300 m Tiefe (55). Wahrscheinlich ist Cl. bot.-Typ-E terrestrischen Ursprungs, es wird anscheinend durch Bäche und Flüsse in Seen- und Meeresgebiete befördert. Häufig findet sich Cl. bot.-Typ-E im Intestinaltrakt von Fischen (195).

Fälle von Botulismusepidemien bei Tieren mit Typ C und D wurden aus allen Kontinenten berichtet, großen wirtschaftlichen Schaden stellen solche Epidemien unter Rinderherden in Südafrika an, bekannt unter dem Namen "Lamziekte". Es wird geschätzt, daß jährlich ca. 100000 Rinder alleine in den Hochebenen Südafrikas der Krankheit erliegen. Das Toxin bildet sich dabei in Knochen verendeter Tiere, die von den Kühen gefressen werden (137, 155). In Bodenproben wurde Cl. bot.-Typ-C und -D relativ selten nachgewiesen, wahrscheinlich sind die Anreicherungsverfahren bei der geringen Toxizität der Kulturen von C- und D-Stämmen nicht sensitiv genug (155). Ausbrüche, die sich auf Cl. bot.-Typ-C zurückführen lassen, beobachtet man bei wildlebenden Vögeln in den USA, Kanadas, Argentinien, Uruguays und Australiens. Für den Menschen haben Botulismusfälle vom Typ C und D kaum eine Bedeutung (53, 155).

Cl. bot.-Typ-F fand man bis jetzt nur an wenigen Stellen (252) und bis jetzt wurden nur zwei menschliche Ausbrüche mit Typ F berichtet(53,159,165).Ein Fall mit Cl. bot.-Typ-G wurde noch nicht mitgeteilt,der Erreger wurde durch Zufall in einer Bodenprobe entdeckt(80).

4.2.Krankheitshäufigkeit und Letalität in den verschiedenen Ländern

Trotz der weiten Verbreitung von Cl. bot. in der Natur wurde aus vielen Ländern erst relativ spät über Botulismuskfälle berichtet,bis jetzt liegen Veröffentlichungen über Botulismuskfälle beim Menschen fast nur aus Ländern der nördlichen Halbkugel vor.In einem Zeitraum von 50 Jahren wurden auf der ganzen Welt 5635 Botulismuskfälle bis 1956 berichtet,1714 starben davon(155).Aus Deutschland liegen die frühesten Berichte vor(107).

4.2.1.USA

In den Vereinigten Staaten werden seit 1899 die Botulismuskfälle registriert,aus der Zeit vorher liegen keine Berichte vor,von 1899 bis 1909 wurde nur über 11 Fälle berichtet.In der Zeit kurz vor und während des 1.Weltkrieges erlebte die Konservenindustrie in den USA einen enormen Aufschwung und die Zahl der Ausbrüche stieg rapide an,von 1910 bis 1919 wurden alleine 264 Fälle bekannt.In der Zeit von 1899 bis einschließlich 1975 wurden 1830 Botulismuskfälle berichtet,978 Personen starben,was einer durchschnittlichen Letalität von 53% entspricht(79,127,151).Die regionale Verteilung der Ausbrüche,bezogen auf die Toxintypen,korreliert mit den Berichten von Meyer und Dubosky:es Überwiegen Typ-A-Fälle in den Weststaaten,Typ-B-Fälle in den Ost- oder Atlanikstaaten(79,155).Die Letalität betrug vor 1950 über 60%,fiel im Zeitraum von 1950 - 1959 auf 40% und weniger als 30% für den Zeitraum 1960 bis 1969,in den letzten Jahren konnte die Letalität weiter bis auf 20-25% heruntergedrückt werden.Unter Typ-A-Fällen ist die Letalität am höchsten,in den letzten Jahren lag sie bei

22-30%, gefolgt von Typ E (20%) und Typ B (ca. 10%). Fälle von Typ-E-Botulismus nehmen im Vergleich zu den Typen A und B zu. In fast der Hälfte der Fälle konnte der Toxintyp nicht bestimmt werden (79, 151).

4.2.2. Kanada

Aus Kanada wurden zwischen 1949 und 1956 6 Ausbrüche gemeldet, 20 Personen erkrankten, 15 starben (Letalität 75%), in Kanada kommen hauptsächlich Typ-E-Fälle vor (55), andere Typen sind eine Ausnahme (54).

4.2.3. Japan

In Japan wurde erstmals 1951 ein Botulismusausbruch beschrieben (238). Bis 1970 wurden mindestens 62 Ausbrüche mit über 350 Fällen gemeldet. Es handelt sich ausschließlich um Typ-E-Fälle, mit Ausnahme eines Typ-B-Ausbruchs, der auf importierten Kavia aus Deutschland zurückzuführen war (78). Aus Bodenproben und maritimen Produkten konnte bis jetzt überwiegend Typ E isoliert werden (55, 78, 238), Typ A wurde zwar ebenfalls gefunden, ein Typ-A-Ausbruch wurde aber noch nicht registriert, Typ-B-Sporen wurden bis jetzt noch nicht im Boden Japans gefunden (78).

4.2.4. Europäische Länder

In Europa überwiegen Botulismusfälle vom Typ B, relativ häufig tritt Botulismus in Deutschland auf, dagegen wurden aus Großbritannien nur wenige Fälle bekannt. Der erste Ausbruch in Großbritannien wurde 1920 beschrieben, 8 Personen erkrankten nach dem Genuß einer Wildentenpastete und alle 8 starben (66). Bis 1978 wurden aus Großbritannien nur 21 Fälle gemeldet, davon starben 12 Personen, wobei ja alleine 8 Todesfälle auf das Konto des ersten Ausbruchs gehen (65).

Eine große Anzahl, ca. 1000, von wahrscheinlich Typ-B-Fällen ereigneten sich in Frankreich während der Besatzung durch die Deutschen im 2. Weltkrieg, als Intoxikationsquelle kamen fast ausschließlich konservierte Produkte, die aus schwarzgeschlachteten Schweinen bereitet wurden, in Frage (155, 194).

Zwischen 1880 und 1936 wurden aus Rußland 163 Ausbrüche mit 1283 Fällen und einer Letalität von 36% berichtet. Die meisten Ausbrüche wurden wahrscheinlich durch Cl. bot.-Typ-A verursacht. 62 Ausbrüche registrierte man in der Zeit zwischen 1920 und 1932, 674 Personen waren betroffen, 172 (25%) starben. Zwischen 1958 und 1964 ereigneten sich 95 Ausbrüche, 3 davon wurden durch kommerziell hergestellte Nahrungsmittel und 92 durch selbst im Haushalt konservierte Produkte verursacht, Typ A wurde in 19 der Ausbrüche isoliert, Typ B in 17, zwei Fälle waren durch Typ C verursacht (194).

In Deutschland wurden zwischen 1898 und 1949 ca. 648 Botulismusausbrüche mit annähernd 1800 Fällen registriert, wahrscheinlich starben 245 Personen davon, was einer Letalität von 14% entspricht (155). Von 1962 bis einschließlich 1979 wurden in der Bundesrepublik 985 Fälle gemeldet, 51 Personen starben (durchschnittliche Letalität 5,1%) (218). In der DDR wurden zwischen 1962 und 1976 126 Fälle registriert, 13 Personen starben (durchschnittliche Letalität 10,3%) (215).

Aus vielen Ländern sind noch nie Botulismusfälle bei Menschen berichtet worden, es sind kaum Fälle aus Afrika, Asien (mit Ausnahme Japans) und Südamerikas bekannt, auch aus den südeuropäischen Ländern wird nur selten ein Botulismusausbruch berichtet (155). Mehrere Gründe kommen hierfür in Betracht: entweder kommen für den Menschen pathogene Cl. bot.-Stämme dort seltener vor (darüber liegen allerdings keine genauen Untersuchungen vor), oder die Konservierungs- und Ernährungsgewohnheiten unterscheiden sich von den Ländern mit häufigen Botulismusfällen, oder das Krankheitsbild wird, wie das Beispiel Japan lehrt, wo ja erst seit 1951 über Botulismusausbrüche berichtet wird (und auch damals glaubte man zuerst an ein Mordkomplott), als solches nicht erkannt (64).

4.3. Abhängigkeit der Erkrankungshäufigkeit von Ernährungs- und Konservierungsgewohnheiten

In den Vereinigten Staaten wird Botulismus überwiegend durch Gemüsekonserven(ca.60%) hervorgerufen, der Rest geht auf kontaminierte eingeweckte Früchte(ca.18%), Fischprodukte(ca.12%) und andere Lebensmittel(ca.15%) zurück. Gemüsekonserven waren für 65% der A-Ausbrüche und 61% der B-Ausbrüche verantwortlich. Fischprodukte verursachten 94% der E-Ausbrüche. Allerdings kann Fisch auch mit Typ A und B kontaminiert sein(57,79,111,155). Die überwiegende Zahl der Botulismusausbrüche ist in den USA auf selbsteingemachte Nahrungsmittel zurückzuführen, was in den ländlichen Gegenden der USA populär ist(57). Im Staate Colorado wurden, trotz seines geringen Anteils an der Gesamtbevölkerung, relativ viele Botulismusfälle registriert. Auf Grund der großen Höhe über dem Meeresspiegel vieler Wohnsiedlungen liegt der Siedepunkt des Wassers niedrig, so daß beim Sterilisieren der Konserven die üblichen Zeiten nicht ausreichen(34). Kommerziell hergestellte und verpackte Produkte hatten in den USA während des Aufbaus der Nahrungsmittelindustrie zu Beginn des 1. Weltkriegs einen hohen Anteil an den Ausbrüchen(195), mit Verbesserung der Konservierungs- und Verpackungstechnik sank dieser Anteil auf einen verschwindend kleinen Teil(57,68,151). Durch die Einführung neuer Verpackungstechniken in den sechziger Jahren, nämlich der Vakuumverpackung mit Plastikfolien, stieg für kurze Zeit der Anteil der kommerziellen Produkte an den Ausbrüchen wieder beträchtlich an, es handelte sich um Typ-E-Ausbrüche, die Kontaminationsquelle waren vakuumverpackte geräucherte Fische(79,143,195,251). Ein ähnlich gearteter Fall wurde 1970 aus Norddeutschland gemeldet(229).

In Japan wird das Fischgericht "Izushi" für die überwiegende Mehrzahl der Botulismusausbrüche angeschuldigt. Das Gericht besteht aus einem Hering, der zusammen mit Reis,

einigen Gemüsesorten und Gewürzen in Holzzuber gepackt und dort zur Ausreifung gebracht wird, eine Hitze-prozedur wird nicht dazwischengeschaltet(238).

In Deutschland stellen seit der Erstbeschreibung des Botulismus fast ausschließlich Fleischprodukte die Intoxikationsquelle, meistens handelt es sich um Typ-B-Fälle, wie aus dem Verlauf zu schließen ist, wenngleich keine genauen Untersuchungen durch Typenbestimmung vorliegen. Nur wenige Fälle von Intoxikation durch Gemüsekonserven, es handelte sich immer um Bohnen, wurden in Deutschland veröffentlicht, insgesamt vier Ausbrüche(10,31,142,221).

Aus der Schweiz und Frankreich wurden Botulismusfälle durch kontaminierten Käse berichtet(109). Länder wie Großbritannien, wo Einwecken und Konservieren im Haushalt nicht üblich sind, fallen durch eine sehr niedrige Botulismusinzidenz auf, obwohl sich *Cl. bot.* ebenfalls wie woanders auch in der Natur findet(65). Auch bei uns weisen vorwiegend Bundesländer mit ländlichem Charakter, wo anscheinend Hausschlachten und das anschließende Einmachen, Pökeln und Räuchern noch weit verbreitet sind, eine hohe Botulismusinzidenz auf(127).

Auffallend ist die hohe Letalität in den USA, während in Europa die Letalität durchwegs niedriger liegt(155). Mit eine Rolle dürfte der hohe Anteil der Gemüsekonserven als Intoxikationsquelle in den USA spielen. Im Gemüse findet sich das Toxin gleichmäßiger verteilt und somit erkranken auch meist alle Personen, die von derselben Konserve essen. Weiter scheint *Cl. bot.* in Gemüsekonserven Toxinmodifikationen zu bilden, die toxischer sind als die in Fleischprodukten gebildeten(222). In Fleischprodukten dagegen liegt das Toxin mehr lokalisiert vor und es handelt sich auch meist um Typ-B-Toxin, B-Fälle verlaufen meist weniger schwer.

Als Vergiftungsquelle kommen sämtliche eiweißhaltigen Nahrungsmittel in Frage, in denen durch Konservierungsmethoden, der Verpackung oder anderen Ursachen ein an-

aeobes Milieu entstehen kann, es wurde über Fälle nach Genuß von Tomatensoße(43), Fischeiern(54,73), Pfeffer (231), Austern(22), Wildbret(159,167,189) und vielem anderem mehr berichtet(155).

5. K R A N K H E I T S V E R L A U F N A C H I N - T O X I K A T I O N M I T D E N V E R S C H I E - D E N E N T Y P E N

5.1. Anamnese

5.1.1. Inkubationszeit

Die Inkubationszeit wird mit wenigen Stunden nach Einnahme der kontaminierten Nahrung bis zu mehreren Tagen angegeben, meistens dauert es 12 bis 36 Stunden bis die ersten Symptome sich einstellen(56). Die zu erwartende Schwere des Krankheitsverlaufes und die Kürze der Inkubationszeit, bezogen auf den Beginn der ersten neurologischen Funktionsstörungen, korreliert mit der Toxinmenge, die aufgenommen wurde(7,10,32,38,39,43,56,111,127,231,251). Frühzeitiges Erbrechen kann sich selbst bei kurzer Inkubationszeit günstig auf den Verlauf auswirken, wird doch das noch nicht resorbierte Toxin früh wieder aus dem Verdauungstrakt entfernt(124). Aus der Menge der verzehrten kontaminierten Nahrung läßt sich nicht immer ein Rückschluß auf die aufgenommene Toxinmenge ziehen, meist weiß man nicht wie homogen das Toxin im Nahrungsprodukt verteilt war, gerade bei Fleischspeisen findet sich nicht selten eine punktförmige Lokalisation des Toxins. Es werden Fälle berichtet, wo bereits das Abschmecken der Nahrung reichte, um eine Vergiftungssymptomatik, ja sogar den letalen Ausgang zu bewirken(32,164). Nicht immer erinnert sich der Patient an ein auffälliges Nahrungsmittel, das bei der Anamnese bereits einen Hinweis auf eine Intoxikation geben würde. Durch Cl.bot.

kontaminierte Nahrung zeigt oft keine Alterationen, Geruch, Geschmack und Aussehen sind oft nur wenig verändert, gerade solche Stämme, die keine proteolytischen Eigenschaften besitzen wie Typ E, machen kaum ins Auge springende Veränderungen(111,251). Wenn die Patienten im Nachhinein gefragt werden, erinnern sie sich gelegentlich, daß die Nahrung nicht mehr ganz frisch geschmeckt hat, aber die Veränderungen waren dann doch nicht so auffällig, daß auf den Genuß verzichtet wurde(10,25,109,163,192), allemal wenn der Appetit entsprechend groß war(188,221). Es gelingt deshalb amnestisch nicht immer, das verdächtige Nahrungsmittel zu ermitteln und die Inkubationszeit genau zu bestimmen, oft müssen erst die in Frage kommenden Überreste der in den letzten Tagen verzehrten Nahrung auf ihren Toxingehalt untersucht werden(149). Die Schwere des Krankheitsbildes wird neben der aufgenommenen Toxinmenge auch vom Toxintyp mitbestimmt. Eine Intoxikation mit Typ A tendiert zu schweren Verlauf, am mildesten verlaufen B-Fälle, allerdings können alle Toxintypen schwere Krankheitsbilder verursachen. Es ist eben auch bei den weniger toxischen Typen eine Frage der Dosis, so daß gerade bei schwer verlaufenden Formen klinisch kein zuverlässiger Rückschluß auf den Toxintyp möglich ist(56).

5.1.2. Subjektive Beschwerden

Die ersten Symptome, die von den Patienten berichtet werden, sind meist gastrointestinaler Natur: Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Bauchkrämpfe. Das Erbrechen kann nur kurz dauern(115,124) oder auch länger den Patienten quälen. Einige Patienten zeigen eine vorübergehende Diarrhoe(103), die später von einer hartnäckigen Obstipation abgelöst wird, aber meist berichten die Patienten von Anfang an über Verstopfung, die während des Krankheitsverlaufs ein charakteristisches Symptom bleibt. In der überwiegenden Mehrzahl wird über quälende Trockenheit im Mund und Hals berichtet(109,115,230), auch ein Kratzen

und Wundgefühl im Hals wird angegeben(111).Gelegentlich steht nicht ein Sistieren der Speichelproduktion im Vordergrund,sondern eine Überproduktion(11,73,95,101,115,164,236,251),die anfallenden Speichelmassen,die meist eine zähe Konsistenz haben,können bei Hinzutreten von Schluckstörungen äußerst lästig werden,erstmalis wies van Ernengen beim Botulismusausbruch in Ellezelles auf diese Symptomatik hin(72).

Als nächstes treten die Sehstörungen in den Vordergrund,nicht selten,besonders wenn die gastrointestinalen Symptome mild sind und die Patienten wenig beunruhigen,wird zuerst ein Augenarzt aufgesucht(25,109,115,163,196,201).Es wird über verschwommenes Sehen,Schleier vor den Augen,Doppelbildern,Lichtempfindlichkeit und Schwierigkeiten beim Lesen geklagt,das Sehen in die Ferne ist weniger gestört(103),die Augenlider fallen herab.Durch die hinzutretende Lähmung der Pharynxmuskulatur verschlimmert sich das durch die trockenen Schleimhäute erschwerte Schlucken,insbesondere solide und trockene Nahrung bringen die Patienten schon früh nicht mehr hinunter,flüssige Nahrung kann anfangs noch geschluckt werden,bei ausgeprägter Lähmung kann auch dies unmöglich werden.Die Stimme hört sich heiser und kloßig an,wird schwach und klanglos,was bis zur völligen Aphonie fortschreiten kann.Nicht selten wird über Schwindel berichtet(22,109,115),ausnahmsweise über Hyperakusis(188),weiter treten Atembeschwerden und eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit auf(197),eine allgemeine Mattigkeit wird oft stark empfunden(188).

Es werden Fälle berichtet,wo die Patienten meinten,einen Kater oder einen Zustand der Trunkenheit zu haben(22,41,101),oder sie fühlten sich an eine Erkältungskrankheit erinnert(101,127).Der Schlaf kann ungestört sein,andere berichten über Schlaflosigkeit(133) oder vermehrte Traumtätigkeit(164).

Nach einigen Tagen können Beschwerden beim Wasserlassen eintreten, vor allem das Ingangsetzen der Miktion ist erschwert, Männer berichten auch über Potenzstörungen(109,115,120,192).

Durch das Sistieren der Schweißproduktion fühlt sich die Haut trocken an, den Patienten fallen besonders ihre trockenen Hände auf(192), die Tränensekretion ist vermindert oder bleibt ganz aus, so daß die Patienten nicht mehr weinen können(109,230).

Über Appetitstörungen wird meist nicht geklagt, im Gegenteil, die Patienten berichten oft über ein ausgesprochenes Hungergefühl, doch die Schlucklähmung hindert sie daran, es zu stillen(188).

Schmerzen sind nicht charakteristisch für Botulismus, am ehesten werden noch Hals- und Kopfschmerzen(115), anfangs auch eventuell Bauchschmerzen, angeführt.

5.2.Klinischer Befund

5.2.1.Abdomen

Botulinustoxin entfaltet seine Wirkung an den cholinergen Synapsen des autonomen Nervensystems und der Willkürmuskulatur, hieraus läßt sich die klinische Symptomatik und die klinischen Befunde ableiten. Durch Lähmung des N.vagus wird die Darmperistaltik und die Sekretion der Verdauungsdrüsen gehemmt, auch die autochthonen Plexus in der Darmwand, soweit es sich um cholinerge Synapsen handelt, werden beeinträchtigt. Die Patienten weisen ein mehr oder minder aufgetriebenes Abdomen auf, Meteorismus, die Darmgeräusche sind vermindert, es kann sich ein Subileus, ja sogar ein Ileus einstellen(32,195,251), röntgenologisch läßt sich eine verlängerte Passagezeit des Kontrastbreis feststellen und verminderte Peristaltik, im fortgeschrittenen Stadium Subileus- und Ileuszeichen(153). Mittels Perkussion kann man bei Miktionsstörungen eventuell eine hochstehende Blase finden(11).

5.2.2.Schleimhäute

Die Schleimhäute des Mundes, der Zunge und des Rachens sind trocken, der Pharynx kann gerötet und ödematös aufgeschwollen sein, ähnlich wie nach einer Virus- oder Streptokokkeninfektion, zusammen mit der Schluckstörung kann man sich an das Bild einer Angina oder Pharyngitis erinnern glauben(7, 11, 56, 124, 127, 132).

5.2.3.Augen

An den Augen fällt die bilaterale Ptosis auf, allerdings ist sie zu Beginn der Krankheit oft nur angedeutet oder fehlt, während der Krankheitsprogression kann sie soweit fortschreiten, daß der Patient die Augen nicht mehr offen halten kann(32, 39, 73). Die Pupillen sind mittel- bis hochgradig erweitert und reagieren nur träge auf einen Lichtreiz oder sie sind völlig lichtstarr(41, 72). Allerdings ist eine Mydriasis beim Botulismus kein zuverlässiges und charakteristisches Symptom, es sind viele Fälle berichtet, wo die Pupillen nicht erweitert waren und auf Lichtreiz unauffällig reagierten(34, 101, 115, 230). Konstanter sind die Augenbulbusmuskeln betroffen, insbesondere eine Lähmung der vom N. oculomotorius und N. abduzens versorgten Muskeln(7), was sich in Doppelbildern und Konvergenzstörungen äußert oder der völligen Unbeweglichkeit der Augen in schweren Fällen. Manchmal steht anfänglich die Abduzenslähmung im Vordergrund, der Blick zur Seite ist eingeschränkt und verstärkt das Doppelbild(36, 156). Charakteristisch ist zwar das bilaterale Betroffensein der Augensymptomatik, doch müssen die einzelnen Muskeln anfänglich nicht im gleichen Ausmaß beeinträchtigt sein, beim Fortschreiten der Symptomatik gleichen sich die Unterschiede meist aus und alle Augenmuskeln weisen schwere Funktionseinbußen auf. Man prüft deshalb das Pupillenspiel, die

Akkommodation und die Beweglichkeit der Bulbi(7).

5.2.4. Gesichts- und Schlundmuskeln

Das Gesicht der Patienten kann durch Lähmung der vom Fazialis innervierten Muskulatur ausdruckslos erscheinen, das Mienenspiel ist verarmt(36,38,188). Das Vorstrecken der Zunge kann erschwert oder unmöglich sein, ebenso die Seitwärtsbeweglichkeit der Zunge. Durch Lähmung der Schlundmuskulatur treten Schluckstörungen bis zur Aphagie auf, Lähmung der Kehlkopfmuskulatur und der Stimmbänder führt anfänglich zur Heiserkeit, später bis zur Aphonie.

5.2.5. Extremitätenmuskulatur

Je nach Schwere der Krankheit ist der Tonus der Extremitätenmuskulatur vermindert, allerdings tritt eine vollständige schlaffe Lähmung unter natürlichen Bedingungen nicht auf, weil die Zwerchfellmuskulatur zuerst stärker betroffen ist, und bevor sich eine komplette schlaffe Lähmung einstellen kann, der Tod durch peripheres Atemversagen erfolgt, soweit nicht künstlich ventiliert wird(9,164,207). Der Reflexstatus zeigt keine auffälligen Veränderungen, die Sehnenreflexe können noch normal auslösbar sein(32,163), bei stärkerer Symptomatik sind sie meist abgeschwächt(32,38,73,256), müssen es aber nicht sein, ein völliges Ausbleiben der Reflexe ist nicht typisch(11,164,256).

5.2.6. Sensibilität, Bewußtsein, Temperatur und Pulsfrequenz

Bereits in der frühen Literatur wurde ausdrücklich auf das Fehlen von Sensibilitätsstörungen hingewiesen(72,188,189), ebenso sind die intellektuellen und emotionalen Fähigkeiten nicht beeinträchtigt(83), solange keine sekundären Komplikationen durch Ateminsuffizienz und Kreislaufstörungen hinzukommen. Alterationen der Psychodynamik wie Unlust, Abgeschlagenheit, Desinteresse, mangelhaftes Beharrungsvermögen können gerade bei leichten Fällen auffallen(109).

Typisch ist das Fehlen von Fieber bei Botulismus, solange es sich um eine Intoxikation handelt(72, 107, 189, 197). Natürlich kann im Verlauf durch Komplikationen, wie Pneumonien und Harnwegsinfektionen, Fieber auftreten(36, 124). Die Herzfrequenz kann im Normbereich liegen, durch Vaguslähmung stellt sich gelegentlich eine Tachykardie ein(11, 25).

5.3.1. Verlauf nach Intoxikation mit Typ A

Botulismusfälle durch Intoxikation mit Typ-A-Toxin zeichnen sich oft durch einen auffallend schweren Verlauf aus, die Letalität liegt bei Typ-A-Fällen am höchsten. Trotz Intensivmedizin liegt die Letalität in den USA immer noch über 20%, früher lag sie bis bei 60-80%(151). Initiale gastrointestinale Symptome sind bei Typ-A-Fällen weniger stark ausgeprägt als bei Typ B und Typ E, sie können auch fehlen(56, 73). Ansonsten unterscheidet sich die Symptomatik nicht von den anderen Typen.

Kasuistik eines Falls mit A-Intoxikation(32): Nach bloßem Probieren von selbsteingemachten Bohnen stellte sich bei einer 40jährigen Frau nach 24 Stunden folgende Symptomatik ein: Schluckbeschwerden, Benommenheit, generalisierte Schwäche. Am 4. Tag nach Intoxikation nahm die Schwäche zu, sie konnte die Augen nicht mehr offen halten, die Arme nicht mehr heben, sich selbst nicht mehr versorgen, die Atmung war beschwerlich, die Sprache verwaschen. Kurz nach Einlieferung ins Krankenhaus stellte sich ein Atemstillstand ein. Sie konnte erfolgreich wiederbelebt werden, die Ursache des plötzlichen Atemstillstands war nicht klar. Klinisch ergab sich folgender Befund: Sensorium unauffällig, Störungen der Augenmotilität, ausgeprägte beidseitige Ptosis, Fazialisschwäche, Hypoglossusschwäche, die Zunge konnte nicht vorgestreckt werden, starke generalisierte Muskelschwäche, Sehnenreflexe vorhanden. Atemzugvolumen 50-77 ml,

Lungenatelektasen. Abdomen leicht aufgetrieben, keine Darmgeräusche. Auffällig war, daß trotz schwerer Symptomatik keine Dilation und Fixierung der Pupillen bestand. Bereits das Abschmecken der Nahrung reichte aus, um dieses schwere Krankheitsbild hervorzurufen; weil die Bohnen nicht gut schmeckten, kochte sie diese anschließend und wurden von den übrigen Familienmitgliedern ohne Schaden verzehrt. Zuerst dachten die Ärzte an eine Myasthenia gravis, doch der Tensilontest fiel negativ aus.

5.3.2. Verlauf nach Intoxikation mit Typ B

Ein buntes Bild ergibt sich bei Botulismusintoxikation vom Typ B, das Krankheitsbild variiert von oligosymptomatischen Formen, die gerne verkannt werden (81, 109), bis zu schweren Verlaufsformen mit letalen Ausgang (36). Botulismussfälle vom Typ B stellen in Europa und auch in der Bundesrepublik den Hauptanteil der auftretenden Fälle. In den USA liegt die Letalität der Typ-B-Fälle bei ca. 10%, in der Bundesrepublik lag die durchschnittliche Letalität in den letzten Jahren bei ca. 5% (218), der Toxintyp wurde oft nicht bestimmt, so daß keine genauen Zahlen für Typ-B-Letalität vorliegen, sie dürfte in der Bundesrepublik unter 5% liegen.

Gastrointestinale Symptome findet man häufiger als nach Intoxikation mit Typ A. Die Inkubationszeit bis zum Auftreten der ersten Symptome wird mit zwei Stunden bis zu mehreren Tagen angegeben (109, 115). Die am häufigsten angegebenen initialen gastrointestinalen Beschwerden sind Übelkeit, Völlegefühl, Blähungen, Durchfall, gefolgt von Obstipation, diese Anfangssymptome dauern meist ein bis zwei Tage. Nach einer Latenzzeit von ein bis zwölf Tagen stellen sich Akkommodationsstörungen und Mundtrockenheit ein, trockener Mund wird von fast allen Patienten berichtet (115, 230). Neben Mundtrockenheit kann sich

noch zähflüssiger Speichel bilden, der als lästig empfunden wird, andere klagen über bitteren Mundgeruch. Eine hartnäckige Obstipation stellt sich nach einer Latenzzeit von ein bis zwölf Tagen ein und tritt bei über 80% der betroffenen Patienten auf(115,124,231), auch können synchron damit zum zweiten Mal Übelkeit, Völlegefühl und Blähungen auftreten, seltener Erbrechen. Häufig wird über ein ausgesprochenes Gefühl der Abgeschlagenheit und Schwäche geklagt, fast die Hälfte der Patienten gibt Schwindel an. Relativ spät, nach 7 bis 20 Tagen stellen sich Miktionsstörungen ein, das Wasserlassen wird mühsam, jedoch nicht schmerzhaft(109,115,124). Weitere Symptome, die angegeben werden, sind ein allgemeines Krankheitsgefühl, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen, trockene Hände, Potenzstörungen, orthostatische Hypotonie. Die Akkommodationsschwäche verstärkt sich während der ersten Tage und kann über Wochen unverändert bleiben, bis zu zwei Monaten, in abgeschwächter Form noch viel länger(115). Beim größten seit 1899 bekannt gewordenen Botulismusausbruch in den USA erkrankten 59 Personen nach dem Genuß einer mit selbsteingeweckten Pfeffer bereiteten Soße in einem mexikanischen Restaurant(230,231). Es fand sich folgende Symptomverteilung:

	Anzahl der Patienten	Zahl in %
Trockener Mund	59	100
Weitsichtigkeit, Doppelbilder	51	86
Gastrointestinale Symptome:	35	69
1.vor Einsetzen d.neurol.Symp.	31	
2.nach Einsetzen d. neurol.Symp.	4	
3.keine gastroint.Symptome	16	31

Anzahl der Patienten Zahl in %

Neurologische Zeichen der
Hirnnervendysfunktion bei
45 untersuchten Personen:

N.abduzenz	44	98
N.glossopharyn. u. N.vagus	31	69
N.fazialis	23	51
N.oculomotorius:		
Ptosis	22	49
Dilatierte, träge reag. Pup.	21	47
Parese d. M.rectus medius	17	38
Schwäche d. oberen Extrem.	9	20
Ateminsuffizienz	8	18
N.trochlearis	8	18
N.accessorius	8	18
N.hopoglossus	6	13
Schwäche d. unteren Extrem.	4	9

Bei blande verlaufenden Fällen kann die Mundtrockenheit längere Zeit oder gänzlich im Vordergrund stehen, man denkt dabei nicht an Botulismus, es wird eine leichte Atropinvergiftung in Erwägung gezogen, ja bereits therapeutische Atropindosen oder Psychopharmaka können zu ähnlichen Beschwerden führen(81). Symptomarm verlaufende Botulismusfälle, insbesondere solche, die sich auf die Augensymptomatik beschränken, dürften gerade bei älteren Leuten verkannt werden, bei denen oft schon eine Presbyopie vorliegt, so daß eine weitere Zunahme der Akkommodationsstörung erst gar nicht auffällt, vielleicht bekommen sie vom Augenarzt auch noch eine Lesebrille verordnet(109).

Nichtsdestoweniger, Botulismus vom Typ B kann bei genügend hoher Toxindosis sehr schwer verlaufen.

Kasuistik eines schweren Typ-B-Falls(36): Ein 41jähriger Mann wurde mit folgenden Symptomen stationär aufgenommen: Doppelbilder beim Blick nach links, der Masseterre-

flex fehlte, schwache Zungenbeweglichkeit, bilaterale proximale symmetrische Schwäche in den oberen Gliedmaßen. Die Muskelkraft in den unteren Gliedmaßen schien dagegen normal zu sein. Die Sehnenreflexe waren normal auslösbar. Der Tensilontest, kurz nach der Einlieferung ausgeführt, war negativ, der Liquor unauffällig, ebenso die üblichen Laborwerte. Keine Sensibilitätsstörungen nachweisbar. Noch am selben Tag wurde eine Tracheotomie durchgeführt. In den ersten vier Tagen wurde er mit bivalenten Antitoxin A und B behandelt, weiterhin mit Guanidin und Kalzium. Die Krankheit entwickelte sich jedoch in den kommenden Tagen progredient und es stellten sich folgende Symptome ein: vollständige Ophthalmoplegie, bilt. Ptoxis und Fazialislähmung, Zungenparese. Ausgeprägte Lähmung in beiden oberen Gliedmaßen und Schwäche in beiden unteren Gliedmaßen. Der Patient wurde maschinell am Respirator beatmet, zuerst intermittierend, später kontinuierlich. Es stellte sich Fieber von 39°C ein, nach Anlegen von Sputumkulturen Behandlung mit Antibiotika; um einer möglichen Lungenembolie vorzubeugen, wurde er antikoaguliert. Am siebten Krankheitstag stieg das Fieber auf über 40°C , die Antikoagulation wurde abgesetzt. Es trat ein plötzlicher Herzstillstand auf, er wurde wiederbelebt. Anschließend trat eine massive gastrointestinale Blutung auf, und er benötigte Transfusionen. Er blieb im Koma und starb sechs Tage nach Auftreten des Herzstillstandes.

5.3.3. Botulismusfälle vom Typ E

Botulismusfälle vom Typ E treten fast ausschließlich im Zusammenhang mit kontaminierten Fischprodukten auf, allerdings darf man sich darauf nicht verlassen, Fischspeisen können auch mit Typ A und B kontaminiert sein (54, 55, 79, 229), was bei der Antitoxintherapie beachtet werden muß. Anfangs stehen bei Typ E mehr als bei anderen Typen gastrointestinale Symptome im Vordergrund, im weiteren Verlauf gleichen sie mehr den Typ-A-Fällen (41, 195,

251). Die Letalität wird mit 30 bis 40% angegeben(55,195), in Kanada lag sie teilweise bis bei 80%, in den USA erreichte sie in den letzten Jahren ca. 20%, sie lag etwas unter den Typ-A-Werten(151). Die häufigsten gastrointestinalen Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, substernales Brennen und Schmerzen, abdominale Auftreibung, verminderte Darmperistaltik, dilatierte Darmschlingen bei der radiologischen Untersuchung, einige Patienten zeigen eine vorübergehende Diarrhoe(56,78,251).

5.3.4. Botulismusfälle mit Typ C,D,F

Nur wenige menschliche Fälle wurden mitgeteilt, die auf die Typen C,D und F zurückzuführen waren. 1953 soll sich ein tödlicher Typ-C-Fall in den USA zugetragen haben, 1955 wurde ein Typ-C-Ausbruch aus Frankreich und 1958 einer aus dem Tschad berichtet(53). 1958 wurde der erste Ausbruch vom Typ F aus Dänemark bekannt, 5 Personen erkrankten, eine starb(53,165), 1966 ereignete sich ein weiterer Ausbruch in den USA(159).

5.4. Letalität bei jüngeren Menschen

Die Letalität ist bei unter 20jährigen geringer als bei den über 20jährigen(56,79). Kinder sind nicht so häufig an Botulismusausbrüchen beteiligt, das ist wahrscheinlich weniger auf eine geringere Empfindlichkeit gegenüber dem Botulinustoxin zurückzuführen, sondern dürfte mit den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten von Kindern und Erwachsenen zusammenhängen. Kinder verweigern auch oft Speisen, die nicht mehr gut schmecken, Erwachsene scheinen weniger heikel zu sein(79).

6. INF E K T I O N M I T C L O S T R I D I U M B O T U L I N U M

6.1. Tierexperimente zum Nachweis der Infektiösität von Clostridium botulinum

Der Entdecker des Cl. bot., van Ermengem, hielt eine Infektion mit diesem Mikroorganismus nicht für sehr wahrscheinlich, das Wachstum des von ihm gefundenen Erregers bei 37°C erwies sich als minimal und eine Toxinproduktion blieb aus. Auch ihm Tierexperiment gelang es ihm nicht, eine Pathogenität nachzuweisen. Allerdings hatte er aus der Milz eines Opfers bei der Botulismusepidemie in Elzezelles Cl. bot. isolieren können, gänzlich war es somit nicht von der Hand zu weisen, daß Cl. bot. eine pathogene Potenz besitzt und auch van Ermengem schloß nicht gänzlich aus, daß unter optimalen Versuchsbedingungen vielleicht doch eine Infektiösität im Tierversuch möglich wäre (71, 72).

Orr (176) zeigte 1922, daß die Körpertemperatur optimal für das Wachstum und die Toxinproduktion der meisten Cl. bot.-Stämme ist. Durch subkutane Injektion von vermehrungsfähigen Sporen, die zuvor einer Hitzebehandlung von 30 Minuten Dauer bei 80°C unterzogen wurden, um das exogene Toxin zu inaktivieren, verstarben Meerschweinchen und Mäuse an typischer Botulismussymptomatik; es waren allerdings sehr hohe Sporenzahlen nötig, 30 bis 50 Millionen pro Injektion, eine ähnlich große Zahl war bei oraler Gabe zur Auslösung eines Botulismus nötig. Wie später allerdings gezeigt wurde, kann das in den Sporen selbst gespeicherte Toxin eine Hitzebehandlung bei 80°C längere Zeit überstehen als das exogene (118), so daß nicht sicher ist, ob damals die Intoxikation wirklich auf Toxin zurückzuführen war, das von den keimenden Sporen selbst stammte. Starin und Dack (1925) (217) nähten Kollodiumsäckchen, die Kulturen mit Cl. bot. enthielten, in das Peritoneum von Meerschweinchen ein und

konnten demonstrieren, daß sich die Mikroorganismen auch im Tierorganismus selbst entwickelten und Toxin produzierten und eine Botulismussymptomatik auslösten. Coleman(40) konnte durch Injektion von nur ca. 25 Sporen in die Beinmuskulatur vom Meerschweinchen, wo er mit Formalin zuvor eine Nekrose setzte, eine Botulismussymptomatik induzieren. Injektion von Sporen zusammen mit Kalzium als Adjuvants, wobei Kalzium das Gewebe devitalisiert, löst ebenfalls im Tierexperiment einen Botulismus aus, wenngleich eine große Sporenzahl nötig ist(222).

6.2. Fälle von Wundbotulismus

6.2.1. Kasuistik eines Falls

Erstmals isolierte Hal(94), bei ausgedehnten Untersuchungen kontaminierter Wunden auf Anaerobier, 1945 Cl. bot. aus einer Trümmerfraktur, welches zur Toxinproduktion fähig war, wie der Mäuseversuch zeigte; der Patient bot jedoch keine Botulismussymptomatik. 1951 wurde aus den USA der erste bekannt gewordene Fall von Wundbotulismus berichtet.

Kasuistik dieses Falls(236): Ein 13jähriger Junge trug durch Fahrlässigkeit eines Spielkameraden eine Schußverletzung mit Schrotkugeln am linken Oberschenkel davon. Die Wunde wurde vom Hausarzt gereinigt und genäht. Fünf Tage später stellten sich verwaschene Sprache und die Unfähigkeit zu husten ein. Progressiv entwickelten sich Schluckstörungen, Schwäche der Nackenmuskulatur, Halsbeschwerden. Der Patient trübte immer mehr ein, wurde somnolent, desorientiert und schließlich stuporös. 7 Tage später: Temperatur 37°C, Puls 96, Blutdruck 110/45 mm Hg, extrem schläfrig. Ansammlung von Schleim im Pharynx und der Trachea, häufiges Absaugen war nötig. Die Atmung war flach, aber regelmäßig. Die Extremitäten waren beweglich, wenn auch etwas schwächer als normal, die linke untere Extremität wies eine etwas größere Schwäche auf als die rechte. Kopfnerven: Parese der Nerven

VII, IX, und XII, mit wahrscheinlicher Parese der motorischen Anteile von V. Eine sensorische Prüfung war wegen des Stupors nicht möglich. Wunde: schmutzig, übelriechend, sie zeigte nur eine schmale Zone mit Entzündungszeichen und Induration um den Wundkanal. Der Liquor war unauffällig.

Therapie: Debridement der Wunde, Gabe von Penizillin und Sauerstoff.

8. Tag: Temperatur subnormal, rektal $35,2^{\circ}\text{C}$, Puls schnell und schwach, Haut kalt und feucht, Cyanose, die Atmung wurde progressiv flacher. Am 9. Tag verstarb der Patient.

Die histologische Untersuchung des Wundbereichs zeigte Entzündungszeichen der Wundränder, einschließlich des subkutanen Gewebes und Muskels. Es fand sich keine wesentliche zelluläre Nekrose, das Ausmaß der Entzündung war geringer wie man es gewöhnlich bei Gasbrand vorfindet.

Gehirn: Zeichen von Gehirnödem und Einpressen der Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum.

Aus der Wunde selbst gelang die Isolierung von Cl. bot. nicht, wohl aber aus einer Patronenhülse.

6.2.2. Häufigkeit, Verletzungsart, betroffener Personenkreis

Noch im selben Jahr wurden zwei weitere Fälle von Wundbotulismus gemeldet, in einem Fall trat er zusammen mit Gasgangrän auf (50, 95). Bis 1979 wurden insgesamt 18 Fälle von Wundbotulismus registriert (12, 33, 89, 117, 146, 152). Von den 18 Patienten verstarben 4. Insgesamt dürften Fälle von Wundbotulismus sehr selten sein, die Veröffentlichungen stammen alle aus den Vereinigten Staaten. Überwiegend waren es junge Männer und Buben, bei denen Wundbotulismus auftrat, von den 18 Fällen waren 16 Buben oder junge Männer und 2 Mädchen. Die Verletzungen waren alle an den Extremitäten lokalisiert, es handelte sich um Läsionen, die sich die Patienten bei Unfällen auf der Straße, im Hofbereich und auf dem Felde zuzogen

oder mit Metallgegenständen wie Eintreten verrosteter Nägel, Verletzung mit Motor- und Handsägen, Maschinenteilen und Schrotkugeln, die Wunden wiesen starke Verschmutzung auf.

6.2.3. Klinisches Bild

Die Inkubationszeit beträgt beim Wundbotulismus zwischen 4 und 14 Tagen, während sie bei Intoxikation zwischen Stunden und sieben Tagen liegt (152). Von keinem Fall mit Wundbotulismus wurde über gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Ileus berichtet. Fieber dagegen kann bei stärkerer Entzündung im Wundbereich bereits früh vorhanden sein.

Die ersten Symptome bei Wundbotulismus sind Doppelbilder, Benommenheit, verwaschene Sprache, Schluckstörung und generalisierte Müdigkeit. Der klinische Befund ähnelt dem durch Nahrungsmittel übertragenen Botulismus. Die Symptomatik entwickelt sich betont progredient, das Sensorium bleibt, solange keine stärkeren Störungen der Atmung und andere Komplikationen vorliegen, klar.

6.2.4. Überwiegen von Typ A bei Wundbotulismus

Von 9 Fällen, wo der Toxintyp bestimmt wurde, waren 7 auf Typ A und zwei auf Typ B zurückzuführen. Diese Verteilung kann ein Zufallsergebnis sein, indem vielleicht die Unfälle sich vorwiegend in einer Umgebung mit einer Prädominanz von Typ-A-Sporen ereigneten, oder aber Typ A prädisponiert zum Wundbotulismus. Untersuchungen darüber liegen nicht vor.

6.2.5. Wachstum von Cl. bot. in Synergie mit anderen Erregern

In der Mischkultur mit anderen Bakterien kann Cl. bot. auch bei nicht per se anaeroben Bedingungen wachsen. Hemmende und fördernde Einflüsse der Begleitflora auf Cl. bot. sind von Species zu Species verschieden, in Mischkulturen mit Coli und mit Staphylokokken beobachtet man ein stärkeres Wachstum, Mischkulturen mit Pyocyanus wirken hemmend auf Cl. bot. Die Toxizität bei Mischkul-

turen ist nie so stark wie bei Reinkulturen(etwa 100 mal schwächer),am wenigsten hemmend erweisen sich Colikulturen.Auf Fleischkulturen erfolgt eine viel stärkere Entwicklung von Cl.bot. in Anwesenheit der Begleitflora, die hemmenden Einflüsse sind geringer.Dieser Unterschied scheint auf den reduzierenden Eigenschaften von Fleisch zu beruhen und somit bietet Fleisch zusammen mit der Begleitflora bessere Entwicklungsmöglichkeiten als die aerobe Boillonmischkultur(77).

Auch in Fällen von Wundbotulismus findet sich eine Mischflora und im devitalisierten nekrotischen Gewebe könnte durch die Mischflora und die reduzierende Wirkung des Wundfleisches möglicherweise anaerobe Verhältnisse eintreten,die das Wachstum von Cl.bot. und die Toxinproduktion erlauben.

6.2.6.Nachweis von Cl. bot. im Wundmaterial

Die Isolierung von Cl.bot. aus dem Wundmaterial und der Nachweis der Toxizität gelingt bis jetzt nur bei ca. der Hälfte der Fälle(12,152).Anscheinend sind die üblichen Kultivierungsverfahren nicht sensitiv genug.Wurst(256) gibt ein gaschromatographisches Untersuchungsverfahren zur Schnelldiagnose bei anaeroben Infektionen an,allerdings wurde es noch nicht speziell mit Cl.bot. erprobt. Mit diesem Verfahren versucht man Isobutter-,Butter-, Isovalerian-,Isocapron-und Capronsäure in einer Konzentration $\geq 2\mu\text{Mol/ml}$ nachzuweisen,was einen guten Hinweis auf eine Infektion mit anaeroben Keimen gibt.

6.2.7.Therapie und Prophylaxe des Wundbotulismus

Zur Verhütung von Wundbotulismus wird bereits bei der Erstversorgung eine gründliche Wundtoilette empfohlen, wobei diese in Fällen mit starker Wundverschmutzung nicht ausreichte,sekundär war meist ein ausgedehntes Debridement nötig.Hohe Dosen Penizillin werden empfohlen und die Verabreichung trivalenten Antitoxins.Lokale Behandlung der Wunde mit hyperbaren Sauerstoff und lokale Applika-

tion von Antitoxin sind bis jetzt nicht durchgeführte therapeutische Maßnahmen, könnten sich aber als wertvoll erweisen(117).Neuerdings wird bei Mischinfektion mit Anaerobiern Medronidazol empfohlen(63), seine Verwendung in Fällen von Wundbotulismus wurde noch nicht beschrieben. Patienten mit Verdacht oder bestätigter Diagnose auf Wundbotulismus sollten bei beginnender Ateminsuffizienz frühzeitig tracheotomiert und auf eine Intensivstation verlegt werden.Von den 18 berichteten Fällen wurde bei 4 Patienten keine Tracheotomie durchgeführt oder rechtzeitig intubiert, 3 der nicht tracheotomierten starben an Ateminsuffizienz, von den 14 tracheotomierten Patienten verstarb nur einer.

6.3.Botulismus bei Säuglingen

6.3.1.Häufigkeit und Art der Intoxikation

Eine Botulismussymptomatik wurde in der Literatur bis 1976 fast nur bei Erwachsenen und größeren Kindern beschrieben.1976 wurden alleine innerhalb eines halben Jahres 4 Fälle von Säuglingsbotulismus diagnostiziert (158).Die Fälle traten nicht in Zusammenhang mit Botulismusausbrüchen nach Ingestion kontaminierter Nahrung auf, in keinem Fall war ein Familienangehöriger erkrankt, es konnte auch kein an die Säuglinge verfüttertes toxinhaltiges Nahrungsmittel ermittelt werden(5).Der Toxinachweis gelang nicht aus dem Patientenserum, sondern aus dem Stuhl, aus ihm gelang auch die Isolierung von Cl.bot.. Seit 1976 wurden bereits 75 Fälle hospitalisiert, die überwiegende Zahl der Fälle wurde aus Kalifornien berichtet, 2 Säuglinge verstarben, was einer Letalität von 2,7% entspricht.Keines der erkrankten Kinder war älter als acht Monate(5), meistens waren sie zwischen 3 und 24 Wochen alt(240).

6.3.2.Klinisches Bild

Verstopfung ist oft das erste Symptom.Nach ein bis drei Wochen werden die Säuglinge schlaff, haben Schwierigkeiten

beim Saugen, strampeln weniger, das Schreien wird kraftlos, allgemeine Schwäche stellt sich ein. Funktionsstörungen der Augenmuskeln führen zu Ptosis und Ophthalmoplegie, die Gesichtsmimik verarmt durch Lähmung des Fazialis, Verlust der Kopfkontrolle durch Schwäche der Halsmuskulatur. In einigen Fällen tritt Ateminsuffizienz und Atemstillstand auf, das respiratorische Versagen kann unerwartet, selbst noch zu Hause, auftreten (158). Die aufgezählten Symptome müssen nicht alle vorhanden sein, am konstantesten findet sich die Obstipation. Die Reflexe sind meist abgeschwächt (153, 158, 182, 240).

6.3.3. Kasuistik eines Falls:

Säugling mit 22 Wochen. Das Kind war seit 5 Tagen obstipiert, zur Linderung wurde ein Zäpfchen verabreicht. Einige Tage später wurde das Kind reizbar, einen Tag darauf schlaff und schwach. Es konnte an der Brust nicht mehr trinken, sein Schrei war schwach, seine Augenlider fielen herab, das Gesicht war ausdrucksarm und die Bewegungen spärlich.

Krankenhausstatus: Kein Fieber, blaßes Aussehen, lethargisch, Muskeltonus generalisiert herabgesetzt, konnte den Kopf nicht mehr halten, die Reflexe waren träge. Die üblichen Laborwerte, Liquorbefunde, CPK waren normal. Nervenleitgeschwindigkeit im Normbereich, keine Fibrillation. Tensilontest negativ (240).

6.3.4. Toxinnachweis im Stuhl, Häufigkeitsverteilung der Toxintypen

In keinem Fall gelang der Nachweis von Toxin im Serum, die Diagnose wurde durch Anwesenheit von Toxin und Cl. bot. im Stuhl gestellt (153, 158, 182, 240, 254). Von den in Kalifornien untersuchten Fällen waren 60% vom Typ A und 40% vom Typ B (5), dies entspricht auch dem Überwiegen von Typ A in der Umwelt dieser Region.

6.3.5. Therapie

Überwachung und eventuelle Stützung der Atmung steht ganz im Vordergrund. Die frühzeitige Einweisung auf eine

Intensiveinheit ist wichtig, da plötzlich Atemstillstand und Aspiration auftreten können(158,240). Nasotracheale Intubation ist bereits innerhalb von 24 Stunden nach Hospitalisation indiziert und bei schweren Fällen eine Tracheotomie. Der Krankenhausaufenthalt erstreckt sich von 10 bis 130 Tagen, maschinelle Ventilation wird zwischen 5 bis 13 Wochen benötigt. Die Dekanülierung muß solange hinausgezögert werden, bis die neurologische Untersuchung altersentsprechende Befunde ergibt, in Einzelfällen zögert sich die Entfernung des Trachealtubus 8-9 Monate hinaus. Säuglinge, die eine normale Thoraxübersicht bieten und nur geringe Hypoventilation zeigen und eine schnelle Besserung der bulbären Symptomatik, können auch ohne Tracheotomie erfolgreich behandelt werden(254). Wünschenswert wäre homologes Antiserum oder noch besser Antiglobulin, was aber noch nicht erhältlich ist (145).

Die Labortests und die Liquorbefunde weisen bei Abwesenheit sekundärer Komplikationen nichts Pathologisches auf. Zur Diagnosesicherung kann noch die elektromyographische Untersuchung, vor allem wenn im Stuhl kein positiver Nachweis auf Cl.bot. und Toxin gelingt, eingesetzt werden(182,240,254). Röntgenologisch läßt sich eine verminderte Peristaltik nachweisen, Kontrastbrei bleibt wochenlang im Kolon liegen(153).

6.3.6. Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch muß man bei verminderter Peristaltik an Mangelernährung, chronischer Erkrankung, Endokrinopathien, hier besonders an Hypothyroidismus, wobei auch andere Symptome daran erinnern, und Niereninsuffizienz denken.

Organische Erkrankungen des Rückenmarks und Gehirns können durch Depression des Parasympathikus zu autonomer Innervierungsimbalance und Obstipation führen.

Kongenitale Defekte der Ganglienzellen des Plexus myentericus, Überaktivität des Sympathikus, Elektrolytstörungen, Dehydration, pharmakologische Agentien und Toxine wie Anticholinergika, Narkotika, Schwermetalle kommen in Frage(153). Weiter ein Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, zerebraler Tumor, Poliomyelitis, Hirnstammenzephalitis, Polyneuropathien, akute Myopathien und Sepsis(240,254).

6.3.7. Säuglingsbotulismus als eine mögliche Ursache des plötzlichen Kindstodes.

Da mehrmals im Zusammenhang mit Säuglingsbotulismus ein plötzlicher Atemstillstand auftrat, zog man den Botulismus als eine mögliche Ursache des plötzlichen Kindstodes in Betracht. In den USA erliegen jährlich 10000 Säuglinge diesem Syndrom. In neun Stuhlproben von 211 SIDS(sudden infant death syndrom) Opfern konnte Cl. bot. und Toxin nachgewiesen werden und nur bei einem Säugling aus 69, die aus anderer Ursache verstarben(148). Urquhart und Grist(234) hatten bis 1976 116 Fälle von SIDS auf Viren durch Inokulation von Fäzesmaterial in jüngere Mäuse untersucht. Nie konnte eine Maus beobachtet werden, die an Botulissymptomatik oder an den Folgen eines Virusinfektes verstarb, allerdings sind Säuglingsmäuse nicht so empfindlich gegenüber Botulinustoxin wie erwachsene Mäuse, ursprünglich wurde nur nach Viren gesucht.

6.3.8. Mögliche Infektionsquellen

Durch systematische Suche nach einer sporenhaltigen Kontaminationsquelle fiel Verdacht auf Honig. Ca. 44% der Typ-B-Fälle erhielten vor Auftreten der Symptomatik Honig, während bei einer untersuchten Kontrollgruppe nur 9% Honig erhielten. Cl. bot.-Sporen wurden aus folgenden Untersuchungsmaterialien isoliert: Honig, Hof-, Zimmer- und Staubsaugererde. Es wurden fast 400 verschiedene Nahrungsmittel auf Cl. bot. geprüft, die Ergebnisse waren negativ. 12 kalifornische Säuglinge

mit Botulismus erhielten vor Obstipationsbeginn Honig zu den Mahlzeiten verabreicht, für 9 der 12 Fälle konnten die in Frage kommenden Honiggläser ausgemacht werden, in 6 von 16 Gläsern fand sich Cl.bot.. Diese 6 positiven Proben waren an 3 der Säuglinge mit Botulismussymptomatik verfüttert worden, alle 3 Säuglinge hatten Botulismus Typ B entwickelt und die Gläser enthielten ebenso Typ B. Es scheint eine signifikante Korrelation zwischen Honigverfütterung und Botulismusfällen bei Säuglingen zu bestehen. 10% der geprüften Honiggläser enthielten in Kalifornien Cl.bot., aber kein Toxin. Allerdings macht die Honigexposition nur ca. 35% der bekannt gewordenen hospitalisierten Säuglingsbotulismusfälle aus. Cl.bot. ist in der Umwelt weit verbreitet und es kommen wahrscheinlich viele Übertragungsquellen in Frage(5).

6.3.9.Fördert das Milieu im Säuglingsdarm das Wachstum von Cl. bot.?

Welche Bedingungen im Darm die Vermehrung von Cl.bot. und die Toxinproduktion fördern ist nicht bekannt. Man weiß zwar, daß die Anwesenheit bestimmter Bakterien die Produktion von Toxin unterbindet, unter anderen Bedingungen die Anwesenheit der Mischflora aber das Wachstum und die Toxinproduktion ermöglichen(77). Es wäre durchaus denkbar, daß bestimmte Ernährungsgewohnheiten eine Bakterienflora im Darm entstehen lassen, die günstige Milieubedingungen für Cl. bot. schaffen(5,65,148).

6.3.10.Prophylaxe

Zur Prophylaxe wird empfohlen, Honig nicht an Säuglinge unter 12 Monaten zu verabreichen, andere Expositionsquellen werden sich dagegen nur schwer ausschalten lassen(5).

7. I N T O X I K A T I O N M I T B O T U L I N U S - T O X I N A E R O S O L

7.1. Laborunfall mit toxinhaltigem Staub

Botulinustoxin ist die giftigste bekannte Substanz, weniger als 10^{-4} µg töten eine Maus(137). Für einen 70 kg schweren Menschen wird die letale orale Dosis auf weniger als 100 µg geschätzt(164). Zur Tötung der gesamten Menschheit von 4,5 Milliarden würden spielend 45 kg Gift bei oraler Verabreichung ausreichen. Oral ist aber die benötigte Giftmenge um ca. den Faktor 100.000 größer als bei parenteraler Applikation(137), als Aerosol versprüht, reichen wahrscheinlich um den Faktor 1000 geringere Dosen als nach Aufnahme über den Verdauungstrakt. Dies muß besonders bei Arbeiten im Labor mit gereinigtem oder stark angereichertem Toxin beachtet werden. Wie ein von Holzer(101) berichteter Laborunfall lehrte, reichen geringe toxinhaltige Staubmengen aus, um eine Vergiftung auszulösen: Durch Versprühung von Toxin wurde die Wirkung an Kaninchen erprobt, die Untersucher trugen absolut dichte Schutzkleidung. Nicht mehr ganz so vorsichtig war man tags darauf bei der Sektion der Tiere, es wurden nur Schutzhandschuhe, dagegen kein Mundschutz getragen, bei einem Teil der Tiere, die einer Autopsie unterzogen wurden, hatte man das Fell nicht angefeuchtet, drei Personen beteiligten sich an der Sektionsarbeit, eine davon half nur kurz aus. Nach drei Tagen stellte sich bei einer Person ein Schleimpfropfgefühl im Hals ein, Husten und Räuspern brachten keine Erleichterung. Tags darauf das Gefühl einer beginnenden Erkältungskrankheit, Fieber war nicht vorhanden, viel Schleim sammelte sich im Mund, tagsüber Klagen über Benommenheit. Bei der zweiten Person stellte sich Schwindel, Gefühl der Trunkenheit, Sprech- und Schluckbeschwerden, Konstriktionsgefühl im Hals und verschwommenes Sehen beim Lesen ein. Das Toxin konnte nur aus dem aufgestöberten

Staub vom Fell der Tiere stammen, eine andere Möglichkeit konnte ausgeschlossen werden.

7.2. Versprühung von Toxin als Kampfstoff

Forssmann(76) zeigte bereits 1900, daß nach intrapulmonaler und intrapleuraler Applikation eine geringere Toxinmenge benötigt wird als selbst nach subkutaner Einspritzung, und somit eine viel geringere Menge als auf oralem Wege. Die Militärs scheinen sich schon früh für diese hochtoxische Substanz interessiert zu haben; während des zweiten Weltkriegs stellten die kriegführenden Mächte Botulinustoxin als Kampfstoff bereit, es wurde aber nicht eingesetzt(164).

Die Reindarstellung und Auskristallisation von Typ-A-Toxin gelang 1946(139), 1947 die Reindarstellung von Typ-B-Toxin(138). Botulinustoxin bietet in einigen Punkten die Eigenschaften für einen idealen Kampfstoff, die Substanz ist geruch-, geschmack- und reizlos, bei den niedrigen Konzentrationen, die benötigt werden, ist das versprühte Aerosol unsichtbar(52). Die Resorption über die Luftwege erfolgt somit völlig unbemerkt und auf Grund der langen Inkubationszeit bis zum Wirkungseintritt, ist beim Auftreten der ersten Symptome bei den ersten Opfern die gesamte im Kampfgebiet lebende Bevölkerung bereits simultan intoxifiziert. Auch das sedimentierte Toxin dürfte noch, besonders unter günstigen Witterungsbedingungen, einige Zeit resorptionsfähig bleiben. Es ist bekannt, das Botulinustoxin über Läsionen der Haut und Schleimhäute resorbiert werden kann(137). Allerdings ist Botulinustoxin wegen seiner Proteinnatur Klima- und Chemikalieneinflüssen gegenüber nicht sonderlich stabil(71, 84, 203).

Die Symptome des Botulismus sind so schwer und die Letalität so hoch (20-80%), daß bei einer Massenvergiftung das Sanitätswesen aufs Äußerste belastet würde.

Durch den schlagartigen Anfall von Leichen und Tierkadavern müßte im Kampfgebiet mit zusätzlichen Sekundärseuchen gerechnet werden, namentlich in der warmen Jahreszeit.

7.3. Schutzmaßnahmen

7.3.1. Allgemeine Schutzmaßnahmen

Die Gasmasken schützen zwar sicher gegen die Giftinhalation, das großmolekulare Gift kann die gebräuchlichen Filter nicht passieren, doch im Kriegsfall besteht auch noch die Gefahr einer nachträglichen Resorption aus Wunden, Rauchwaren, Nahrungsmitteln, Trinkwasser usw. Ein großangelegtes Detoxifikationsprogramm müßte gestartet werden.

Das Gift entzieht sich den vertrauten chemischen Nachweismethoden wie sie bei anderen Kampfstoffen zur Früherkennung eingesetzt werden. Es werden Geräte erprobt, die zum raschen Erkennen eines erhöhten Partikelgehalts in der Luft (unabhängig von der Art des Stoffes) fähig sind (52).

7.3.2. Prophylaxe durch Schutzimpfung

Botulinustoxin ist eine hoch antigene Substanz, allerdings weisen Patienten nach überstandener Intoxikation keine Immunität auf, die zur Vergiftung führende Menge ist zu gering, um beim ersten Male eine Immunität zu hinterlassen. Wirtschaftliche Bedeutung hat die Impfung in der Viehwirtschaft Australiens und Südafrikas zum Schutze der Rinderherden gegen Typ-D-Toxin und in amerikanischen Vogelzuchtfarmen gegen Typ C erlangt (17). Beim Menschen kommt eine Schutzimpfung wegen des sporadischen Auftretens und weil es harmlosere prophylaktische Maßnahmen gibt, nicht in Frage, lediglich bei Militärpersonen und gefährdeten Laborpersonal wird sie diskutiert und auch gelegentlich durchgeführt (74). Boroff gelang es bei Fasanen und Enten eine Immunität bis zur 2000 fachen LD_{50} zu erreichen, die erhaltene Immunität war mindestens 8 Monate

nachweisbar(17).Da zwischen den bekannten Typen A,B, C_a,C_b,E,F,G keine antigene Kreuzreaktion auftritt, sieht man von einer minimalen zwischen E und F ab, kann ein Toxintyp immer nur durch sein korrespondierendes Antitoxin inaktiviert werden,ebenso wird eine Immunität nur für den verwendeten Toxoidtyp erreicht(74,138).Wright und Duff(255) entwickelten ein Verfahren zur Toxoidgewinnung,das auch für menschliche Zwecke angewandt werden kann.Die Vakzination wird mit 3 Injektionen zu 0,5 ml im Abstand von 2 bzw. 12 Wochen ausgeführt,nach 52 Wochen wird noch eine 4.Boosterinjektion verabreicht(74).

Es sind allerdings noch viele Fragen der Resorption auf dem respiratorischen Weg offen.Ein völliger Schutz durch Impfung kann wahrscheinlich nicht erreicht werden,falls nur die Toxinmenge groß genug ist.Die Frage,wieweit ins Darmlumen sezernierte Antikörper das Toxin bei oraler Aufnahme neutralisieren, sind ungelöst.Da über den respiratorischen Weg sehr kleine Mengen zur Auslösung einer letalen Vergiftung reichen,und die Resorption aus den Alveolen relativ rasch erfolgt,könnte man sich durchaus vorstellen,daß eine Überrumpelung des Immunsystems auch mit einer Dosis,die auf oralem Weg für einen Immunisierten tolierierbar wäre,denkbar ist(136).

8. S T R U K T U R D E R B O T U L I N U S T O X I N E

8.1. Entdeckungsgeschichte der Toxinstruktur

Lange herrschte Unklarheit über die Natur des Botulintoxins, und es war ein langer Weg von der Fettsäurehypothese Kerner's (119) über Schloßberger's Theorie der Entstehung des Toxins aus Ammoniak und anderen Zersetzungsprodukten in den Würsten (202) bis zu der heutigen Vorstellung über die Struktur des Toxins. Van Ermengem vermutete auf Grund der Hitzeempfindlichkeit und Labilität des Toxins verschiedenen Umwelteinflüssen gegenüber, daß eine Ähnlichkeit zum Tetanus- und Diphtherietoxin in bezug auf die Natur des Toxins bestehe, es müsse sich aber um ein relativ großes Molekül handeln, da es sich nur schwer dialysieren ließ (71, 72). Es wurden verschiedene Verfahren zur Anreicherung des Toxins aus dem Kulturmedium angegeben, die Auskristallisation gelang dann 1946 beim Typ-A-Toxin (139), die anderen Typen können zwar rein dargestellt werden (138), doch ihre Kristallisation gelang bis heute nicht.

Das Molekulargewicht von Typ-A-Toxin wurde von Laman (137) auf 900.000 geschätzt, es handelt sich um ein einfaches Protein, besteht also nur aus Aminosäuren. Neben seiner toxischen Wirkung auf das Nervensystem zeigt Typ-A-Toxin auch eine hämagglutinierende Eigenschaft, die allerdings klinisch wegen der geringen Dosis zur Entfaltung der neurotoxischen Potenz nicht zum Tragen kommt. Es gelang sogar, die hämagglutinierende Komponente vom Toxinmolekül abzutrennen, ohne daß ein Toxizitätsverlust erfolgte (137, 232). Bei einem bestimmten pH-Wert und einer definierten Ionenstärke beobachtete Wagman und Bateman (245) eine Dissoziation des Typ-A-Toxinmoleküls, die Sedimentationskonstante (S_k) der dissoziierten Portion betrug 5S (Svedbergeinheiten), was einem Molekulargewicht von ca. 70.000 entspricht, während die Ausgangssubstanz eine S_k von 20S aufwies. Die Toxizität des dissoziierten

Toxins, welches sich bei pH 7,5 bildete, war, bezogen auf mg Proteinstickstoff, mindestens so groß wie die der Ausgangssubstanz, die toxische Dissoziationskomponente hatte keine hämagglutinierende Potenz. 1955 beobachteten japanische Forscher bei einem Typ-E-Stamm, der mit einem anderen nicht toxischen Stamm verunreinigt war, eine Erhöhung der Toxizität im Vergleich zur Reinkultur(199). Sie stellten die Hypothese auf, daß die in den Cl.bot.-Zellen gebildete Substanz nicht schon selbst das aktive Toxin wäre, sondern ein Vorläufer und zur Erlangung der Toxizität müsse eine Modifikation desselben erfolgen(200).

8.2. Definition eines Toxins

In der weiteren Erforschung der verschiedenen Toxintypen erkannte man, daß die Toxine sich aus mehreren Komponenten mit unterschiedlichen Funktionsaufgaben zusammensetzen. Zur Vereinheitlichung der Nomenklatur empfahlen Lamana und Sakaguchi(134) folgende Definitionen:

Einfaches Toxin: Monomer oder Polymer eines einfachen Proteins (einfach bezieht sich auf ein Protein, das nur aus Aminosäuren besteht).

Progenitortoxin: Toxischer Vorläufer eines Toxins.

Derivativtoxin: Irgend ein toxisches Produkt, ungeachtet der Natur des Prozesses, durch den es aus dem Progenitor oder einem Protoxin gebildet wird.

Protoxin: Vorstufe, die selbst nicht toxisch ist.

Demitoxin: Wenn man die Beziehung zwischen "Parent" und "Derivat" nicht berücksichtigen will und ein Toxin vorliegt, das zwar eine Aktivität besitzt, jedoch nicht seine volle.

Teleotoxin: Das komplett aktivierte Toxin als Gegenstück zum Demitoxin.

Qualitative Aktivierung: Transformation aus einer atoxischen in eine toxische molekulare Struktur.

Quantitative Aktivierung: Erhöhung einer bereits bestehenden Toxizität.

8.3. Gemeinsame molekulare Struktur der verschiedenen Toxintypen

Trotz der unterschiedlichen Molekulargewichte der verschiedenen Toxintypen scheinen die Toxine sich in ihrer Wirkung an der neuromuskulären Endplatte nicht wesentlich zu unterscheiden, dagegen bestehen in ihrer oralen Toxizität und ihrem Resorptionsverhalten große Differenzen; während bei parenteraler Applikation die meisten Versuchstiere eine mehr oder weniger große Empfindlichkeit den Toxinen gegenüber zeigen, sind die Unterschiede auf oralem Wege bei den verschiedenen Typen ausgeprägter (137, 174).

Nachdem zuerst beim Typ-A-Toxin eine neurotoxische und eine nicht neurotoxische hämagglutinierende Komponente nachgewiesen wurde, gelang es im Laufe der Jahre auch bei den anderen Toxintypen eine neurotoxische und eine atoxische Komponente mittels chromatographischer und immunoelektrophoretischer Methoden, der Gelfiltration und Ultrazentrifuge nachzuweisen (121, 122, 131, 162, 175).

Vom Typ-A-Toxin lassen sich durch die Ultrazentrifuge drei Formen mit unterschiedlichen Molekulargewicht unterscheiden, eine L-Form (L=large) mit einer Sk von 19S, eine M-Form (M=median) mit einer Sk von 16S und eine S-Form (S=small) mit einer Sk von 12S. Sowohl das 19S - wie das 16S-Toxin setzen sich aus mindestens drei unterschiedlichen Komponenten zusammen: einer neurotoxischen, einer inerten und einer hämagglutinierenden (134, 225). Es scheint so, ist allerdings nicht erwiesen, daß es sich beim 19S-Toxinmolekül um ein Dimer aus zwei 16S-Molekülen handelt. Das 16S-Toxinmolekül besteht wahrscheinlich aus einem 12S-Toxin und einer hämagglutinierenden Komponente. Es scheint gerechtfertigt, das M-A-Toxin als Progenitortoxin zu bezeichnen, da es die Form ist, die zuerst in der Kultur nachweisbar ist (225). Andere Autoren bezeichnen generell L-X, M-X und S-X-Toxin als Progenitor (174).

Typ-B-Toxin tritt in zwei molekularen Formen auf, in einer 12S- und einer 16S-Form(131,162,222,223), Typ E in einer 12S-(121,122,221) und Typ F in einer 10S-Form (175). Alle untersuchten Toxintypen bauen sich aus einer neurotoxischen Komponente mit einer Sk von 7S und einem MG von ca. 150.000 bei allen Typen und einer atoxischen Komponente mit einer Sk von 7S oder größer auf(121,122,131,175). Bei Typ L-A, M-A und L-B setzt sich die atoxische Komponente aus einer inerten Subkomponente und einer hämagglutinierenden Subkomponente zusammen(131,134,137,162). Die toxische Komponente läßt sich in zwei Fragmente, einem Fragment I mit einem MG zwischen 53.000 und 60.000 und einem Fragment II mit einem MG zwischen 97.000 und 110.000, je nach Toxintyp, spalten. Beide Fragmente sind nach der Trennung nicht toxisch und unterscheiden sich antigenetisch voneinander, nach Wiedervereinigung der beiden Fragmente ergibt sich wieder ein toxisches Produkt, welches antigenetisch und vom MG her nicht von der nativen toxischen Komponente unterscheidbar ist(129); gleiches gilt für die Rekonstruktion des Toxins aus der toxischen und atoxischen Komponente(121,162). Vom Typ-B-Toxin kann aus Fragment I noch ein Subfragment I mit einem MG von ca. 57.000 erhalten werden, dessen Antigenität teilweise mit dem Fragment I identisch ist. Ebenso kann ein Subfragment II aus Fragment II mit einem MG von 28.000 erhalten werden(129,130).

Tabelle

Molekulargewichte

Typ	Gesamttoxin	neurotox.	Fragm.I	Fragm.II	atox.	hämag.
		Kompon.			Kompon.	
L-A	900.000(19S)	145.000(7S)	53.000	97.000	900.000	+ (1)
M-A	600.000(16S)	145.000(")	53.000	97.000	500.000	+ (4)
S-A	400.000(12S)	145.000(")	53.000	97.000	290.000	+ (4)
L-B	500.000(16S)	167.000(")	59.000	104.000	350.000	+ (8)
M-B	350.000(12S)	167.000(")	59.000	104.000	150.000	- (4)
D	300.000(12S)	170.000(")	60.000	110.000	130.000	- (1)
E	350.000(12S)	147.000(")	50.000	102.000	150.000	- (4)
F	230.000(10S)	150.000(")	56.000	105.000		- (1)

2

8.4. Toxinaktivierung durch Proteasen

Alle Cl. bot.-Stämme Typ A und einige vom Typ B und F sind proteolytisch(53), alle vom Typ C, D und E sind nicht proteolytisch(86, 246). Die Toxine der proteolytischen und nichtproteolytischen Typ-B-Stämme unterscheiden sich antigenetisch leicht(130). Nichtproteolytische Stämme vom Typ B, E und F produzieren ein Toxin, welches durch Trypsin aktiviert werden kann(48, 54, 62, 80, 160, 162, 232). Aktivierung von Toxin-Typ-E, wo es zuerst beobachtet wurde, durch Trypsin, ist pH-abhängig, die größte Toxizitätssteigerung erreicht man bei pH 5,5 bis 6,0 bei 1% Trypsinzusatz, mit 0,1% Trypsin lag das Optimum nahe bei pH 6,0. Der Zuwachs an Toxizität ist beträchtlich kleiner in niederen und höheren pH-Bereichen. Bei pH 7 erfolgt keine komplette Aktivierung. Das Maximum der Aktivität wird bei pH 7 nach ca. 15 Minuten erreicht und fällt nach längerer Inkubation wieder etwas ab(62). Nur junge Kulturen von proteolytischen Cl. bot.-Stämmen werden durch Trypsin potenziert, während gealterte Kulturen normal nicht aktiviert werden(47, 160). Eine Ausnahme macht Typ-B-Stamm Okra, der selbst nach langer Inkubationszeit noch mit Trypsin aktivierbar ist, ebenso sein gereinigtes Toxin,

dagegen sind die Progenitortoxine Typ A und F nicht aktivierbar. Die proteolytischen Stämme Typ A, B und F produzieren Proteasen (160), die fähig sind, Typ E zu aktivieren und in einem geringeren Ausmaß Typ-B-Progenitortoxin. Man kann davon ausgehen, daß proteolytische Stämme Typ A und F anfangs ein inaktives Toxinmolekül bilden, welches anschließend vollständig durch endogene Proteasen aktiviert wird, Protoxin B ist nicht so empfindlich gegenüber diesen Proteasen und wird in einer kurzen Zeit nicht vollständig aktiviert (173).

8.5. Bedeutung der Struktur für die Stabilität gegenüber Einflüssen im Verdauungstrakt

Versuche mit der neurotoxischen Komponente vom Typ-E-Toxin zeigten, daß es ebenfalls durch Trypsin und andere Proteasen aktivierbar ist, aber die aktivierte neurotoxische Komponente wird viel schneller zersetzt als das aktivierte Progenitortoxin. Diese Beobachtung zeigt eine wichtige Funktion der atoxischen Komponente auf, sie schützt nämlich während der Aktivierung mit Proteasen die toxische Komponente vor Zersetzung durch diese (137, 142, 222, 224), in den Aktivierungsprozeß selbst ist die atoxische Komponente nicht verwickelt (129). Der Strukturaufbau des Toxins hat somit seine Bedeutung gegenüber unterschiedlichen pH-Werten und den Einflüssen der Verdauungssäfte. Das Derivativtoxin (toxische Komponente) Typ A und B verliert bei pH 3 fast seine ganze Aktivität, kristallines Toxin-Typ-A ist stabiler als Typ-L-A- und M-A-Toxin gegenüber unterschiedlichen pH-Werten. Ähnlich ist Typ-J-B-Toxin stabiler als Typ-M-B-Toxin (174), ähnliches gilt für Typ F (175). Die orale Toxizität der Progenitortoxine aller Typen erweist sich signifikant höher als die der korrespondierenden Derivativtoxine, unabhängig davon, ob das Derivativtoxin sich vom M-, L- oder kristallinen Toxin ableitet (175, 224, 226). Größere orale Toxizitäten werden bei Toxinen mit höherem MG gefunden wie z.B.

mit dem kristallinen Typ-A-Toxin oder dem Typ-L-B-Toxin gegenüber den M-Toxinen. Die orale Toxizität des Typ-B-L-Toxins ist besonders hoch, sie ist 700 mal höher als die des M-B-Toxins und 16.000 mal höher als die des Derivativtoxins. Die orale Toxizität liegt gewöhnlich um so höher, je größer das Molekulargewicht ist, umgekehrtes Verhalten gilt bei parenteraler Applikation. Die orale Toxizität des L-B-Toxins (16S) ist jedoch viel höher als die des kristallinen Typ-A-Toxins (19S), so daß noch andere Faktoren für die Toxizität nach oraler Aufnahme ausschlaggebend sind neben dem Molekulargewicht. Da die orale Toxizität des Derivativtoxins M dieselbe ist wie die von L, kann die außerordentliche hohe orale Toxizität von L-B-Toxin nur mit der spezifischen Struktur der atoxischen Komponente erklärt werden. Es besteht kein Unterschied in der oralen Toxizität zwischen aktiviertem und nicht aktiviertem Typ-L-B-Toxin (174).

Die Aktivierung der Toxine nichtproteolytischer Stämme, hier ist besonders Toxin-Typ-E für den Menschen von Wichtigkeit, erfährt im Verdauungstrakt durch die Einwirkung proteolytischer Enzyme, z.B. durch Trypsin, eine beachtliche Steigerung seiner Potenz (54, 62, 106).

Die toxische Komponente verliert bereits im Magensaft vollständig ihre Aktivität, während Progenitortoxin sich wesentlich resistenter erweist, ähnlich ergeht es der toxischen Komponente im Pankreassaft und im Dünndarmmilieu. Progenitortoxin dissoziiert bei einem pH-Wert von 7,0 nicht und somit kann man annehmen, daß das nicht dissoziierte Progenitortoxin zur Resorption gelangt (172, 223, 224).

8.6. Einfluß des Kulturmediums auf die Toxinbildung

Typ-A-Stämme bilden in Kulturen immer nur 12S- oder 19S-Toxin, Typ-B-Stämme bilden immer 12S- und 16S-Toxine, Typ-E- und F-Stämme bilden nur 12S- oder nur 16S-Toxine. Typ-A- und B-Stämme neigen dazu, in Gemüse

ein Toxin von größerem Molekulargewicht zu produzieren als in Fleischprodukten, damit kann man mitunter die größere Giftigkeit kontaminierter Gemüsekonserven gegenüber kontaminierten Fleischprodukten erklären. Die Anwesenheit von Eisen und Magnesium beeinflusst ebenfalls die Größe der Toxine. Es scheint so zu sein, als würden die unterschiedlichsten Bestandteile in der Nahrung einen stabilisierenden Einfluß auf das Toxin haben und hierdurch die orale Giftigkeit erhöhen, also ist nicht nur die Größe des Moleküls ausschlaggebend (222).

8.7. Lokalisation des Rezeptors im Toxinmolekül für die Bindung an die cholinerge Synapse

Inkubierung von Synaptosomen, die aus Hirnbrei gewonnen wurden, mit Typ-M-B- Toxin, der toxischen Komponente, dem Fragment I und II und den Subfragmenten I und II ergab, daß der Bindungsort der toxischen Komponente wahrscheinlich im Subfragment I lokalisiert ist (129).

9. P A T H O P H Y S I O L O G I E

9.1. Resorption des Toxins

9.1.1. Möglicher Resorptionsmechanismus

Die Assoziation der toxischen Komponente mit der atoxischen inerten bzw. hämagglutinierenden Komponente verleiht dieser ihre relativ große Stabilität gegenüber Säure- und Pepsineinwirkung im Magen und gegenüber den proteolytischen Verdauungssäften im Dünndarm, so daß selbst nach längerer Verweildauer noch genügend Toxinmoleküle zur Resorption anstehen, zumal ja bereits geringste Dosen zur Auslösung der letalen Symptomatik ausreichen. Trotz der Größe der Botulinustoxine, Typ A erreicht immerhin ein MG von 900.000, erfolgt wahrscheinlich die Resorption des gesamten Moleküls, eine Dissoziation im Verdauungstrakt oder eine Toxophorese(137), d.h. eine Freisetzung eines kleineren toxischen Moleküls aus einem größeren, konnte nicht beobachtet werden, zumal es ja das Progenitortoxin ist, das selbst bei langsamer Resorptionsgeschwindigkeit den Verdauungssäften am längsten trotz, die Teilkomponenten alleine unterliegen einer schnellen tryptischen Detoxifikation(137,172,225). Wegen der Größe der Toxine scheiden passive Transportmechanismen zur Überwindung der Mukosabarriere aus, am ehesten erfolgt die Resorption durch Endozytose(137,225), von hier gelangt das Toxin nicht sofort in die Blutbahn (46), sondern zuerst in die Lymphe, wobei es dort relativ verzögert erscheinen soll, was vermuten läßt, daß es eventuell aus einem Proteinspeicher in der Darmmukosa langsam in die Lymphe freigesetzt wird(172), eine Dissoziation des Toxinmoleküls findet erst in der Lymphe statt (225).

9.1.2. Ort der Toxinresorption

Am schnellsten gelangt das Toxin aus dem Dünndarm zur Resorption(172,223), die übrigen Abschnitte des Verdauungstraktes, wie Mundschleimhaut(135), Ösophagus, Magen

und Dickdarm(44,223),spielen,solange die Schleimhaut intakt ist,eine untergeordnete Rolle.Das Toxin selbst hat keine irritierende Wirkung auf die Schleimhäute(137), die gastrointestinalen Symptome,die nach oraler Vergiftung oft auftreten,müssen auf andere im Medium enthaltene Substanzen(die entweder von den Cl. bot.-Zellen dorthin sezerniert werden,aus lysierten Zellen stammen oder auf Verunreinigungen durch Anwesenheit einer Mischflora zurückzuführen sind),beruhen.Bei anhaltender Obstipation,was normal die Regel ist(die Verweildauer des Toxins kann sich auf Tage und selbst Wochen erhöhen),kann das Kolon für die Toxinresorption doch noch an Bedeutung gewinnen,so daß auch bei nur geringer Resorptionsgeschwindigkeit in diesem Abschnitt doch verzögert kontinuierlich Toxin nachgeliefert wird(44,137). Insbesondere bei Säuglingen,wo höchstwahrscheinlich eine Infektion mit Cl. bot. im Verdauungstrakt vorliegt,scheint die Resorption des Toxins aus dem trägen Dickdarm entscheidend zu sein(182,240),aber auch bei Erwachsenen wird bis zu 30 Tage nach Beginn der klinischen Symptomatik noch Toxin und Cl.bot. im Fäzes gefunden(58,78,250).Eine Resorption der Botulinustoxine über die Plazenta findet nicht statt,wie aus zwei berichteten Fällen hervorgeht:in beiden Fällen ließ sich im Serum der Mütter Toxin nachweisen,bei einem Fall Typ A(151),beim anderen Typ B(115),im Nabelschnurblut der Kinder fand man dagegen kein Toxin,die Kinder zeigten auch keine Symptome,die Mutter mit Typ-A-Intoxikation verstarb einige Tage nach der Geburt an den Folgen der Vergiftung.

9.2.Toxizität bei den verschiedenen Tieren

Schon früh fiel auf,daß die verschiedensten Tiere gegenüber einem bestimmten Toxintyp eine ganz unterschiedliche Empfindlichkeit zeigten und daß ein- und dieselbe Tierart wieder unterschiedlich gegenüber den verschiedenen Toxintypen reagierte,dies muß weitgehend mit der

unterschiedlichen Zusammensetzung der Verdauungssäfte der verschiedenen Spezien und weiter mit einem differenten Resorptionsablauf,bezogen auf die Strukturierung der Toxine,zusammenhängen.Bis jetzt wurde nur ein Vertebrat entdeckt,der amerikanische Truthahngeier,der keine Empfindlichkeit gegenüber Botulinustoxin zeigt,er scheint in seinem Blut Abwehrstoffe zu haben(137).Hunde weisen gegenüber oraler Verfütterung eine hohe Resistenz auf, im Vergleich zu Mäusen verträgt der Hund,bezogen auf das Körpergewicht,ca. die 6000- bis 7000-fache Toxinmenge Typ A(45).Kleine Laboriumstiere zeigen eine ausgesprochene Empfindlichkeit dem Toxin B gegenüber bei oraler Applikation,sie sind weniger empfindlich gegenüber den Typen C_a,C_b und D.Ziegen sind sehr anfällig für Typ D, Typ C_b kann oral ebenfalls tödlich wirken,ist aber weniger potent als Typ D,gegenüber oraler Verfütterung der Typen B und C_a zeigen Ziegen eine außerordentlich große Widerstandsfähigkeit(87).Bei Affen,wo die Resultate noch am ehesten auf den Menschen extrapoliert werden können,ergab die letale Effektivität der verschiedenen Toxintypen,ausgedrückt in approximativer LD₅₀ für Mäuse pro kg Affe,folgende Reihenfolge:Typ B 180,Typ A 650,Typ C_b und E 1500 bis 2500,Typ F 50.000 bis 75.000, Typ C_a 100.000 bis 250.000,Typ D 600.000 (53,87).Diese Daten kann man annäherungsweise zur Häufigkeit der menschlichen Erkrankungsfälle setzen,besonders was die Häufigkeit der Typ-C- und D-Ausbrüche betrifft.Zum Toxinnachweis aus Proben eignen sich wegen ihrer großen Sensibilität den Botulinustoxinen gegenüber Mäuse und Meer-schweinchen,in der Praxis werden wegen ihrer Handlichkeit Mäuse bevorzugt.Die spezifische Toxizität der unterschiedlichen Toxintypen ergibt bei der weißen Maus nach parenteraler Verabreichung folgende Resultate(bezogen auf mg Stickstoff):

Typ A	$6,2 \times 10^7$ LD ₅₀ /mg N	(257)
Typ L-A	$2,4 \times 10^8$ LD ₅₀ /mg N	(225)

Typ M-A	4,5	10^8	LD ₅₀ /mg N	(225)
Typ B	2,6	10^7	LD ₅₀ /mg N	(137)
	7,6	10^7	LD ₅₀ /mg N	(257)
Typ C	4,0	10^7	LD ₅₀ /mg N	(137)
Typ D	4,0	10^{12}	LD ₅₀ /mg N	(137)
Typ E	2,0	10^7	LD ₅₀ /mg N	(257)
	7,7	10^4	LD ₅₀ /mg N	(137)
Typ F	9,6	10^6	LD ₅₀ /mg N	(257)
	1,2	10^8	LD ₅₀ /mg N	(175)
tox.Komp.F	2,5	10^8	LD ₅₀ /mg N	(175)

9.3. Aufklärung von Ort und Mechanismus der Toxinwirkung

9.3.1. Autopsiebefunde

Schon den Erstbeobachtern fiel früh die Beeinträchtigung der Funktion der kranialen Nerven, des autonomen Nervensystems und die Paralyse der Atmung, die letztlich zum Tode führte, auf (6, 22, 72, 120, 188). Immer wurde auf die Intaktheit der Sensibilität und des Sensoriums hingewiesen. Eine vollständige Lähmung der Extremitätenmuskulatur wurde dagegen nicht beobachtet, die Reflexe waren meist noch vorhanden, der Tonus war zwar etwas vermindert, die Beweglichkeit aber nie ganz aufgehoben, subjektiv stand die generalisierte Mattigkeit im Vordergrund. Die Autopsiebefunde waren anfangs schwer zu interpretieren, sekundäre Veränderungen, die sich meist auf das terminale Atemversagen zurückführen ließen, und ein mögliches Erfolgsorgan der spezifischen Toxinwirkung waren schwer auseinanderzuhalten; zur Verwirrung trug bei, daß die Befunde, je nachdem der Tod schnell oder protrahiert eingetreten war, stark variierten, bei raschem Todeseintritt fanden sich oft nur spärliche pathologische organische Befunde, die als Todesursache in Betracht kamen, bei längerem Krankenlager lenkten die oft auffälligen Alterationen des Gehirns, hier wieder besonders die Kerne im Zwischenhirn und der Medulla oblongata, den Verdacht auf

eine zentrale Genese der Toxinwirkung, man hätte sich hiermit die Gehirnnervenausfälle und die Atemstörung erklären können(228). Andere glaubten eine Affinität des Toxins zum Lebergewebe gefunden zu haben(126), man sah Verfettung der Hepatozyten, wie man sie auch nach anderen Intoxikationen beobachtet hatte.

Autopsiebefunde, wie man sie vor allem bei Kaninchen konstant beobachten kann, sind eine Blutüberfüllung der Lungen, der Eingeweichte und des Gehirns, eine Stase der Gallenblase, der Harnblase und des Magens. Der Gallenstau führt bei Ratten öfters zu einem Ikterus. Die Magenwand ist, besonders im Fundusbereich, mit Blut angeschoppt und wird sehr leicht nekrotisch, so daß die zarteste Manipulation zu einer Ruptur führt(217).

9.3.2. Die motorische Endplatte als Zielort des Toxins
Schübel(204) erkannte in Versuchen mit Fröschen 1921 die neurotoxische Wirkung des Botulinustoxins, er nahm noch einen peripheren und zentralen Wirkungsort an; ähnlich wie man es vom Tetanustoxin wußte, sollte das Gift zentrifugal von den Ganglienzellen zu den peripheren Nervenenden wandern, oder das Toxin entfalte in den Ganglienzellen eine formative Wirkung und bilde über diesen Weg für den Organismus äußerst giftige Substanzen. Die periphere Wirkung ähnelte der von Curare, der Muskel blieb direkt galvanisch und faradisch erregbar. Mit der Differenzierung und Entwicklung des Nervensystems der Tierreihe beobachtete Schübel eine Zunahme der Sensitivität dem Toxin gegenüber, eine auffallende Empfindlichkeit wies das autonome Nervensystem auf.

Eine Beeinträchtigung der Nervenleitgeschwindigkeit läßt sich experimentell nicht nachweisen(3, 20, 21, 26), auch bei der klinischen Untersuchung wird auf diesen Befund immer hingewiesen.

Im Gegensatz zu Curare läßt sich der Block an der neuromuskulären Endplatte durch externe Zufuhr von ACH über das Medium der Badelösung oder auch über den Blutkreis-

lauf vorübergehend unterbrechen(26,113),je weiter das Paralysestadium fortgeschritten ist,um so geringer spricht ACH allerdings noch an(113).Botulinustoxin besitzt keine inhibitorische Wirkung auf die Acetylcholinesterase und auf andere Enzyme,die Gabe eines Cholinesterasehemmers wie Physostigmin oder TEPP bewirkt keine Aufhebung des Blocks(26).

Neben den von den kranialen Nerven innervierten Muskeln ist es das Diaphragma,das früh eine Funktionseinbuße und Lähmung zeigt,eine komplette Lähmung der Extremitätenmuskulatur beobachtet man im Tierversuch und beim Menschen nur bei künstlicher Aufrechterhaltung der Atmung(9,27).Dies ließ den Verdacht aufkommen,daß Muskeln,die sich in einem ständigen Aktivitätszustand befinden wie das Diaphragma,früher und stärker von der Toxinwirkung betroffen werden,was vermuten läßt,daß ein Zusammenhang zwischen dem Aktivitätszustand an der neuromuskulären Endplatte und dem Inhibitionsmechanismus des Toxins bestehen müsse.Experimentell wurde dieser Sachverhalt bestätigt,eine Stimulierung des Nerven mit höherer Frequenz bewirkt eine schnellere Paralyse als Stimulierung mit niedrigerer Impulsrate(13,102,211), der Funktionszustand des Muskels an sich spielt dabei keine Rolle,eine Blockierung des Muskels durch Curare hat keinen Einfluß auf den Ablauf des Inhibitionsprozesses durch das Toxin,vielmehr ist alleine der Aktivitätszustand des motorischen Nerven terminals ausschlaggebend.

Nach Botulinustoxinvergiftung wird die anfängliche drastische Reduzierung der Transmitterfreisetzung von einer Periode gefolgt,wo eine graduelle Änderung des Freisetzungsprozesses auftritt,die Miniaturendplattenpotentiale(MEPPs),welche kurz nach der Vergiftung klein und infrequent sind,erhöhen sich sowohl in bezug auf die Frequenz wie der Amplitude während eines Beobachtungszeitraumes von 18 Stunden bis zu 3 Wochen nach Vergif-

tung. Der Anstieg der mittleren MEPP-Amplitude kann nur teilweise die Atrophie der Muskelfasern widerspiegeln, welche nach Botulinusvergiftung beobachtet wird. Die Amplitudenverteilung der MEPPs ist zuerst schief, mit Überwiegen von sehr kleinen MEPPs, nach einiger Zeit erscheinen größere MEPPs wie man sie selbst unter normalen Umständen findet (13, 42, 233). Es mag von Bedeutung sein, daß die Freisetzung von kleinen MEPPs, von ähnlicher Größe und Frequenz wie bei Botulismus, auch an normalen Endplatten vorkommen und unter Umständen einem andersartigen Freisetzungsmechanismus gehorchen: sie sprechen nämlich nicht auf Maßnahmen an, die die Frequenz der normalen MEPPs erhöhen. Botulinustoxin kann die Freisetzung von ACH-Quanten, welche unter bestimmten Gegebenheiten aus den Schwannschen Zellen erfolgt, nicht verhindern (233).

Die Latenzzeit bis zum Eintritt der Toxinwirkung wird wesentlich verlängert und das Paralysestadium verkürzt durch Temperatursenkung. Dies läßt sich am ehesten mit einem chemischen Prozeß bei der Toxinfixierung in Einklang bringen, Diffusionsabläufe würden alleine durch Temperaturänderungen nicht so stark beeinflußt werden (26, 204). Die Entfernung des Toxins aus der Badelösung im Versuch während der Latenzzeit verhindert die Paralyse nicht, die Verabreichung von Antitoxin kurz nach Toxingabe verhindert die Entwicklung einer Paralyse; wenn dagegen Antitoxin in der Latenzzeit zugeführt wird, kann die Paralyse nicht aufgehoben werden, dies läßt auf eine irreversible Fixierung des Toxins an seinem Wirkungsort schließen oder das Toxin penetriert in Strukturen, die dem Antitoxin nicht zugänglich sind.

Aus all diesen experimentellen Ergebnissen läßt sich folgern, daß an der neuromuskulären Endplatte die präsynaptischen Strukturen der Ort sind, wo das Toxin seine Wirkung entfaltet. Burgen und Mitarbeiter (26) betrachteten das terminale motorische Nervenende, dort wo die Auf-

zweigungen der Nerven ihre Myelinscheide verlieren, als die toxinsensitive Struktur. Durch die irreversible Fixation des Toxins an die freien Nervenenden sollte die Impulsweiterleitung in ihnen aufgehoben werden und somit auch die ACH-Freisetzung unterbunden werden, was zum neuromuskulären Block führt(21); als Wirkungsmechanismus zog man eine lokale ionale Durchlässigkeit der Zellmembran heran, die zu einer Hyperpolarisation führen würde(20).

Der normale quantenhafte Transmitterfreisetzungsmechanismus benötigt Ca^{++} -Ionen. Eine Erhöhung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration, welche im normalen Muskel die Frequenz der MEPP's erhöht, bewirkt keine Erhöhung der Frequenz und der Amplitude im botulinvergifteten Muskel, dies könnte entweder auf einer verminderten Ca^{++} -Permeabilität beruhen oder auf einem verringertem Ansprechen der intrazellulären Strukturen auf Ca^{++} . Kaliumfreie Lösung und Quabain, durch Blockierung der Na-Pumpe, erhöhen die intrazelluläre Ca^{++} -Konzentration in normalen Nervenenden und die Transmitterfreisetzung, im botulinvergifteten Muskel wird dadurch die Transmitterfreisetzung nicht gesteigert(42,233). Das Antibiotikum A-23187, ein Ca^{++} -Ionophor, erlaubt die Passage von Ca^{++} durch biologische Membranen, zusätzlich vermag es Ca^{++} aus intrazellulären Bindungsstellen freizusetzen. Im vergifteten Muskel bewirkt Ca^{++} -Ionophor keine Erhöhung der MEPP-Frequenz, erst wenn die extrazelluläre Ca^{++} -Konzentration im Versuch über 4 mM erhöht wird, erfolgt eine Entladung. Die Perfusion der Endplattenregion des botulinvergifteten Muskels mit 20 mM Ca^{++} , in Anwesenheit von Ca^{++} -Ionophor, bewerkstelligt eine wesentliche Erhöhung der MEPP-Frequenz; wird die Perfusion unterbrochen, sinkt sie wieder auf niedrige Ausgangswerte ab(42,233). Die extrazelluläre Ca^{++} -Konzentration, bei welcher noch ein gewisses Maß an Transmitterfreisetzung auf Nervenstimulation erfolgt, ist beträchtlich höher an botulinvergifteten als an normalen Endplatten(42)

Tetraethylammonium (TEA), Guanidin, Aminopyridine wie 4-Aminopyridin (4-AP) zeigen in vitro eine botulin-antagonisierende Wirkung. Sie erhöhen alle wesentlich die impulsinduzierte Transmitterfreisetzung, indem sie einer größeren Ca^{++} -Ionen-Menge erlauben, während des Ablaufs des Aktionspotentials in das terminale Nervenende einzutreten (42, 211, 233). Diese Substanzen wirken durch Verlängerung des Aktionspotentials und/oder durch direkte Wirkung auf die Kinetik der spannungsabhängigen Ca^{++} -Kanäle in der terminalen Nervenmembran. TEA hat eine curareähnliche Wirkung an der Postsynapse, Guanidin und 4-AP zeigen keine postsynaptische Wirkung, sie beeinflussen nur die Präsynapse (147, 166). Die Wirkung von TEA wird schnell nach Auswaschen mit einer drogenfreien Lösung revidiert, die Wirkung von Guanidin und 4-AP hält für längere Zeit nach Medikamentenentfernung an. In vivo erweist sich nur 4-AP als ein potenter Botulinus-toxinantagonist, TEA und Guanidin dagegen können in vivo die botulininduzierte ausgeprägte Paralyse nicht aufheben (211, 233). Das Versagen in vivo und die Wirksamkeit in vitro von Guanidin und TEA kann man sich aus der Ca^{++} -Konzentration erklären, die in vitro doppelt so hoch lag wie in vivo, die lähmungsrevidierende Potenz von 4-AP ist dagegen in einem größeren Bereich (2-8 mM) von der Ca^{++} -Konzentration unabhängig.

Eine massive Freisetzung von ACh-Quanten im botulinvergifteten Muskel wird durch das Gift der Schwarzen Witwe, einer Spinnenart, hervorgerufen. Als Mechanismus wird ein gesteigerter Influx von Na^{++} und Ca^{++} -Ionen angenommen (233), unter bestimmten Bedingungen soll das Gift der Schwarzen Witwe die Verschmelzung der Vesikelmembran mit der Axonmembran ermöglichen und eine Transmitterfreisetzung induzieren (211). Bei der Triggersung des ACh-Freisetzungsmechanismus an der Präsynapse wirken Ca^{++} -Ionen mit. Es wird vermutet, daß bei der Botulinusvergiftung der Mechanismus, der die Fu-

sion der synaptischen Vesikel mit dem Axolemma ermöglicht und dadurch ACH freisetzt, ein erhöhter Kalziumbetrag benötigt wird; wenn die Ca^{++} -Konzentration intrazellulär am Nervenende auf ein genügend hohes Niveau gehoben wird, dann kann die Transmitterfreisetzung normalisiert werden(233). Botulinustoxin vermindert die quantenhafte Freisetzung von ACH fast vollständig, die nicht quantenhafte Freisetzung wird dagegen nicht blockiert(20,233). Stimulation mit niedriger Frequenz (0,5 Hz) bewirkt in einem hohen Prozentsatz an der Endplatte keine Transmitterfreisetzung in Anwesenheit von Botulinustoxin, mit fortschreitender Zeitdauer bessert sich diese. Kurzzeitige tetanische Nervenstimulation erhöht reversibel die Endplattenpotentialamplitude, wenn aber eine vollständige Lähmung des Muskels vorliegt, bleiben die Endplattenpotentiale unter der Schwelle und erhöhen sich für Wochen nicht über einige Millivolt(233).

Mit Serotonin kann im Tierversuch eine signifikant verlängerte Überlebenszeit bei Botulinintoxikation erreicht werden, solange Serotonin vor der Toxingabe injiziert wird. Durch Experimente konnte ausgeschlossen werden, daß das Phänomen auf eine Vasokonstriktion zurückzuführen ist - Serotonin hat bekanntlich gefäßkonstriktive Eigenschaften. Serotonin(5-Hydroxytryptamin) ist ein neurohumerales Agens, es stellt einen Transmitter für Ca^{++} durch die Zellmembran dar. Durch Photooxidation gelang es die Tryptophanreste des Botulinustoxins A zu inaktivieren, was zu einem Toxizitätsverlust des Toxins führte. Einige Tryptophanreste liegen wahrscheinlich innerhalb der reaktiven Bindungsstelle des Toxins oder tragen zur Bildung der reaktiven Stelle bei. Wenn Serotonin Ca^{++} -Ionen durch die Nervenmembran transferiert, könnte sich folgende Arbeitshypothese ergeben: Auf Grund der Ähnlichkeit der chemischen Struktur des Serotonins und der reaktiven Stel-

le des Toxins konkurrieren beide Substanzen um die Bindungsstelle an der Axonmembran(5,212).

Simpson (209,210) postuliert einen dreischrittigen Inhibierungsprozeß der Transmitterfreisetzung durch Botulinustoxin. 1.Schritt: Das Toxin bindet sich an einen Rezeptor R_1 an der äußeren Oberfläche der terminalen Nervenmembran. Das Bindungsstadium erfolgt relativ schnell, ist wenig temperaturabhängig und wird nicht durch Nervenaktivität beeinflusst, noch ist es Ca^{++} ionenabhängig, auch bleibt das Toxin teilweise zugänglich zur Inaktivierung durch Antitoxin. Einmal gebundenes Toxin kann nicht mehr ausgewaschen werden. 2.Schritt: Translokation des Toxins oder eines Toxinfragments an eine neue Stelle S , wahrscheinlich innerhalb des Nerven terminals. 3.Schritt: Bindung des Toxins an eine endogene Substanz R_2 , was schließlich zur Blockade der Transmitterfreisetzung führt und auch lytischer Schritt genannt wird. Dieser Schritt ist viel langsamer als der Bindungs- und Translokationsschritt, er ist besonders temperaturabhängig und wird durch Nervenaktivität beschleunigt. Eine Paralyse erfolgt in einem Ca^{++} haltigem Medium ohne Nervenstimulation, aber nicht in einem Ca^{++} freien Milieu selbst bei Nervenstimulation, folglich bedeutet die Abhängigkeit von der neuronalen Aktivität eine Verknüpfung der Toxinwirkung mit dem Transmitterfreisetzungsmechanismus. Es gibt hierfür drei Erklärungsmöglichkeiten: 1., der Freisetzungsmechanismus erleichtert den Transfer des Toxins an die Bindungsstelle, 2., der Freisetzungsmechanismus führt zur Freilegung einer zuerst gedeckten Bindungsstelle, 3., der Freisetzungsmechanismus bewirkt die Entleerung einer Substanz, die wichtig für die Funktion des Nerven terminals ist. Das Fragment I (auch L-Kette [L=light] genannt) trägt wahrscheinlich den Rezeptor für die lytische Stelle, das Fragment II (auch H-Kette [H=heavy] genannt) trägt vermutlich den Rezeptor für die Bindungsstelle.

Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten im synaptischen Spalt an Ferritin gekoppelte Botulinustoxinmoleküle nachgewiesen werden, wobei eine gewisse Struktur in der Anordnung der Moleküle im Spalt beobachtet wurde. In einer Kontrollgruppe von Tieren, die nur markiertes Ferritin erhielt, fand sich keine Strukturierung (258). Ca. 10 Moleküle reichen, wie statistische Berechnungen ergaben, zur Blockierung einer Synapse aus. Diese geringe Zahl von Molekülen läßt es unwahrscheinlich werden, daß auf direktem Wege Kanäle in der Vesikelmembran verschlossen werden, dazu wäre die Gesamtoberfläche aller in einer Präsynapse enthaltenen Vesikel zu groß. Eher läßt sich ein ähnlicher Mechanismus wie bei der Fertilisation eines Eies durch ein Spermium annehmen, hier führt ein lokalisiertes Ereignis an der Oberfläche zu einer Zustandsänderung der gesamten Membranoberfläche (13).

9.3.3. Wirkung des Botulinustoxins an den cholinergen Synapsen des autonomen Nervensystems

Die Wirkung des Botulinustoxins auf das autonome Nervensystem trifft nur die cholinergen Synapsen, unabhängig, ob sie zum parasympathischen oder sympathischen System gehören. Die adrenergen Synapsen in der Iris z.B. werden selbst bei mehr als hundertfacher Vergrößerung der Dosis, die zur Lähmung der cholinergen Synapsen ausreicht, nicht in ihrer Funktion beeinträchtigt (2,3). Gerade bei leichten Botulismusfällen stehen Symptome von Seiten des Parasympathikus ganz im Vordergrund (109, 115, 230), aber auch bei Progression zu schwereren Krankheitsbildern wird immer zuerst der Parasympathikus in Mitleidenschaft gezogen. Eine Erklärung hierfür wäre, daß im parasympathischen Nervensystem die freigesetzte ACh-Menge an den Synapsen geringer ist als an den motorischen Endplatten der quergestreiften Muskulatur (115). Die Harnblase dagegen, zumindest im Versuch mit Ratten, läßt sich selbst nach vollständiger Lähmung der

Skelettmuskulatur noch indirekt über die Nervenverbindung reizen - vielleicht ist eine bestimmte Fraktion der parasympathischen Innervierung der Harnblase nicht cholinergen Ursprungs(30). Die Absonderung eines zähen Schleimes aus den Speicheldrüsen, in Kontrast zu der üblichen Sistierung der Speichelproduktion, wird mit einer kompensatorischen Überaktivität des Sympathikus erklärt(115,125).

9.3.4. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der motorischen Endplatten nach Botulinusintoxikation. ACH als trophischer Transmitter

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen ließen nie pathologische Veränderungen im Bereich der motorischen Endplatte in den ersten Tagen nach Botulinusintoxikation erkennen(61,234,242,258). Verlaufsuntersuchungen der Endplattenregion botulinvergifteter Muskeln lassen dagegen nach einigen Tagen Aussprossungen der Nervenaxone, von den Nervenenden ausgehend, erkennen. Für mehrere Wochen wachsen die Aussprossungen entlang der Muskelfasern und verzweigen sich. Zwei bis drei Wochen nach Beginn der Aussprossung nehmen die Muskeln, selbst wenn sie vorher völlig gelähmt waren, wieder ihre Funktion auf, und die Muskelatrophie bildet sich zurück. Im Laufe von einigen Monaten werden neue komplette Endplatten ausgebildet(60,61). In den Kerngebieten der bulbären Nerven kann nach Botulinusintoxikation im Verlauf der Regenerationsprozesse in der Peripherie eine Vermehrung der Gliazellen beobachtet werden(248).

Die Blockade der Transmitterfreisetzung durch Botulinustoxin führt nach einiger Zeit zu einer Ausbreitung der ACH-sensitiven Zone, die normal auf die Endplattenregion beschränkt ist, auf die gesamte Membranoberfläche einer Muskelfaser, ähnlich wie bei einem denervierten Muskel. Auch durch das Botulinustoxin wird nicht vollständig die ACH-Freisetzung aus der Präsynapse un-

terbunden, und dieses restliche noch freigesetzte ACH wirkt quasi als trophischer Transmitter auf die Muskelmembran(60,234). Durch Injektion großer Mengen Botulinustoxin in Hühnerembryonen (der Gasaustausch erfolgt bei diesen ja noch nicht über die Lungen, sondern über die chorionallantoische Membran, so daß die Embryonen selbst nach massiver Dosis überleben können, sie brauchen ihr Zwerchfell noch nicht zur Atmung) konnte die ACH-Freisetzung an den Synapsen anscheinend weitgehend unterdrückt werden, was zu eindrucksvollen trophischen Störungen der gesamten Skelettmuskulatur führte; die übrigen Organe der Embryonen entwickelten sich dagegen völlig normal(59), was ein weiterer Beweis ist, daß Botulinustoxin spezifisch an den cholinergen Synapsen wirkt.

9.3.5. Wirkt Botulinustoxin zentral?

Als ein Charakteristikum einer Botulinusintoxikation wird immer das Fehlen von irgendwelchen sensorischen Funktionsstörungen hervorgehoben. Tierexperimente waren insbesondere in Bezug auf die Atemstörung nicht immer eindeutig dahingehend interpretierbar, ob doch nicht auch eine zentrale Atemhemmung in der Medulla oblongata erfolge. Ado und Abrosimov(1) glaubten eine zentrale inhibitorische Komponente der Atmung im Tierversuch festgestellt zu haben, Davies und Mitarbeiter(49) konnten eine solche nicht objektivieren. Eine überaus auffällige Affinität des Botulinustoxins für zerebrale Strukturen bei direkter Einspritzung ins Gehirngewebe ist nicht nachweisbar. Eine zerebrale Injektion macht keine anderen Symptome und der Verlauf unterscheidet sich nicht von dem, der nach einem anderen Injektionsmodus auch beobachtet wird(76,113). An Gehirnschnittpräparaten läßt sich eine Inhibition der ACH-Freisetzung aus cholinergen Synapsen feststellen(85). Nur die graue Substanz zeigt ein Bindungsvermögen für Botulinustoxin, die zerebralen Rezeptoren für das Botulinustoxin unterscheiden sich von

denen des Tetanustoxins(90,91,92).

Tyler(214) beobachtete bei einem seiner Patienten mit Botulinussympptomatik einen sog. H-Reflex.Es wird vermutet,daß dieser H-Reflex eine Muskelantwort auf eine niedrige Schwellenstimulierung afferenter Nervenfasern durch die Muskeln darstellt,wahrscheinlich löst der afferente Impuls nach Erreichung mono- und polysynaptischer Verbindungen im Rückenmark eine Entladung des Motoneurons aus,was zur H-Antwort führen soll;bei gesunden Personen wird sie nicht beobachtet.

Ein merkwürdiges völliges Aussetzen der Hirnstromaktivität bei narkotisierten Affen(eine nicht narkotisierte Gruppe wurde bewußtlos) trat nach Botulinusintoxikation auf. Nach ungefähr 30 bis 60 Minuten kehrte die kortikale Aktivität oder das Bewußtsein der nicht narkotisierten Affen wieder zurück.Der Verlust und das Wiederauftreten der Hirnstromaktivität konnte drei- bis viermal während des Versuchs in einem drei- bis vierstündigen Intervall beobachtet werden.Während der Nullperiode im EEG zeigten die Tiere keine Abwehrreaktion auf Kneifen,die Lidreflexe fehlten, die Patellarsehnenreflexe reagierten allerdings lebhaft. Unabhängig von den zyklischen Veränderungen im EEG traten nach 12 bis 14 Stunden Einschränkungen der Atemtätigkeit bis zur Apnoe auf(185).Beim Menschen beobachtete man bis jetzt nur gelegentlich Perioden von Schläfrigkeit,wo man im EEG etwas niedrige Wellenformen registrierte,sonst aber keine pathologischen Veränderungen fand(124).

Messung der Intelligenz und anderer psychologischer Funktionen mit Hilfe standardisierter Tests bei Botulismuspatienten erbrachte keine pathologischen Befunde.Ein Patient,der bei einem Ausbruch am schwersten betroffen war und am Respirator beatmet werden mußte,erbrachte eine überdurchschnittliche hohe Punktezahl bei einem verbalen Intelligenztest in dieser Periode(83).

Die Größe des Botulinusmoleküls macht es wenig wahrscheinlich,daß es die Bluthirnschranke überwindet und Zutritt zu den zentralen cholinergen Synapsen erhält(93,210).

10. D I A G N O S E

10.1. Klinische Zeichen

Die Verdachtsdiagnose Botulismus ist bei typischer Anamnese und typischen Verlauf, bei voller Ausprägung des klinischen Bildes mit vegetativen Symptomen, Funktionsstörungen der Kopfnerven, Schwäche der Extremitätenmuskulatur und Ateminsuffizienz nicht schwierig. Klagen über gastrointestinale Unpäßlichkeiten wie Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, eventuell Diarrhoe, besonders aber Obstipation, weiter Mundtrockenheit, gelegentlich auch übermäßige Produktion eines zähen Speichels, Augenfunktionsstörungen wie Doppelbilder, verschwommenes Sehen, Akkommodationseinbuße, Mydriasis (wenngleich gerade eine Pupillenerweiterung ein recht unzuverlässiges Symptom ist), Dysphagie, Dysarthrie, generalisierte Mattigkeit bei Fehlen von Fieber, Sensibilitätsstörungen und sensorischen Funktionseinbußen sollten an eine Botulinusintoxikation denken lassen. Berichten Mütter bei unter acht Monaten alten Säuglingen über Obstipation, schwaches Schreien, Trinkschwäche, Schläffheit und Atemunregelmäßigkeiten, sollte auch ein Botulismus durch Infektion mit Cl. bot. im Darmtrakt zumindest einmal erwogen werden. Auch bei chirurgischen Patienten, die nach Unfällen stark verschmutzte Extremitätenverletzungen aufweisen und 4 bis 14 Tage später Mundtrockenheit oder eine übermäßige Speichelproduktion, Augensymptome und andere Funktionseinbußen der bulbär innervierten Muskulatur entwickeln, sollte ebenfalls die Möglichkeit eines Botulismus in Betracht gezogen werden, wenngleich Wundbotulismus eine extreme Rarität ist, aus Deutschland wurde noch nie ein Fall berichtet.

Bei Verdacht auf Botulismus ist ein genauer neurologischer Status zu erheben, insbesondere auf eine genaue Prüfung der Augenfunktion ist Wert zu legen, zumal der

Zeitpunkt des Auftretens von Augensymptomen einen wichtigen Hinweis geben kann, wann mit einer Progression zur Ateminsuffizienz gerechnet werden muß. Terranova und Mitarbeiter (230) beobachteten bei den Patienten, die eine Ateminsuffizienz entwickelten, daß diese meist ca. 12 Stunden nach Beginn der Augensymptomatik eintrat. Die Sehnenreflexe können normal oder abgeschwächt sein, selten auch einmal nicht auslösbar. Sensibilität und Bewußtsein, solange keine sekundären Komplikationen vorliegen, sind unauffällig. Die üblichen Labortests wie BKS, Blutbild, Elektrolytwerte, Transaminasen und auch die Liquorbefunde sind normal.

10.2. Toxinbestimmung im Serum, im Fäzes, in Nahrungsresten und Asservaten

Besteht Verdacht auf Botulismus, so wird Blut zur Toxinbestimmung im Serum zu einem möglichst frühen Zeitpunkt abgenommen, die Abnahme von ca. 10 bis 30 ml wird empfohlen (56, 124), man schickt es an ein Speziallabor. Je früher das Serum abgenommen wird, um so eher wird der Nachweis positiv ausfallen (73, 148, 195). In den USA, von wo genaue statistische Untersuchungen vorliegen, erweist sich ca. ein Drittel der Serumproben bei Patienten mit Botulismus als positiv. Bei Typ-B-Fällen gelingt der Nachweis gelegentlich noch bis zu 30 Tagen nach Symptombeginn (177), bei einem berichteten Fall soll es selbst nach 86 Tagen noch möglich gewesen sein (115). Meist wird heute noch ein biologischer Test mit 15 bis 20 g schweren weißen Mäusen angewandt. Mäuse zeigen eine große Empfindlichkeit dem Botulinustoxin gegenüber, gelegentlich verwendet man auch Meerschweinchen, die ebenfalls eine große Sensitivität aufweisen (72, 177). Da beim Menschen fast ausschließlich Intoxikationen mit den Typen A, B und E vorkommen, sollte auf diese drei Typen im Mäuseversuch auf jeden Fall geprüft werden. Der Test wird mit vier Mäusegruppen durchgeführt, je eine wird mit Antitoxin A, B bzw. E geschützt,

eine Gruppe erhält kein Antitoxin, bei Anwesenheit von Toxin in der Probe erkrankt nur die Mäusegruppe nicht, die mit dem korrespondierenden Antitoxin geschützt wurde; gelegentlich soll es aber vorkommen, daß der Test nicht ganz eindeutig ausfällt (124, 149). Weiter muß beachtet werden, daß die Mäuse auch durch Anwesenheit eines anderen Giftes eingehen können (18), zumal ja meist nur der Tod der Tiere beobachtet wird, weil bei so kleinen Tieren typische Botulismussymptome erst final, wie z.B. eine eingeschränkte Bauchatmung, auffallen (106). Da der Nachweis von Toxin im Serum trotz typischer Symptomatik oft negativ ausfällt, empfiehlt es sich, auf jeden Fall heute auch eine Stuhlprobe auf Anwesenheit von Toxin und Cl. bot. untersuchen zu lassen (32, 40, 41, 58, 89, 151, 153, 250, 254). Durch gleichzeitige Untersuchung von Serum- und Stuhlproben kann in über 70% der Botulismusfälle die Diagnose erhärtet werden. In einer Studie war der Toxinnachweis im Stuhl bei ca. einem Drittel der Fälle mit Symptomatik positiv und bei 60% gelang die Kultivierung von Cl. bot. (58), bis zu ca. 30 Tage nach Symptombeginn erwies sich der Stuhl positiv auf Toxin und Cl. bot. (151). Fälle von Säuglingsbotulismus konnten bis jetzt nur durch Untersuchung des Stuhls erwiesen werden (153, 158, 240, 254). Die Stuhlproben sollten möglichst ohne Einlauf gewonnen werden, durch die Einlaufflüssigkeit kann das Toxin leicht unter die Nachweisgrenze verdünnt werden und weiter kann sie Substanzen enthalten, die das Toxin denaturieren oder mit dem Mäusetest interferieren. Pyridostigmin (dieses Medikament wird oft bei Verdacht auf Myasthenia gravis verabreicht) kann ebenfalls den Mäusetest verfälschen, dies muß dem ausführenden Labor mitgeteilt werden. Auch verdächtige Nahrungsreste läßt man auf die Anwesenheit von Cl. bot. und Toxin untersuchen, zusammen mit der Untersuchung von Serum und Stuhl kann die Bestätigungsrate für Botulismus bis über 85% erhöht werden (58). Weiter können Asser-

vate wie Erbrochenes oder abgesaugter Mageninhalt auf Toxin und Cl.bot. untersucht werden(111), selbst im Blut einer exhumierten Leiche gelang noch der Toxinnachweis (127).

In den letzten Jahren wurden nicht auf biologischer Basis beruhende Labortests zum Toxinnachweis entwickelt, und zwar Hämagglutinationstests(110,198), Radioimmunoassay(14) und Enzymimmunoassay(Elisa = enzyme-linked-immunosorbent-assay)(128,170).

Mit dem Hämagglutinationstest gelang der Nachweis von gereinigtem Toxin Typ A mit einem der Verfahren noch bis zu einer Grenze von 0,75-1,3 LD₅₀/ml(Mäuse) und von Typ B bis zu einer Grenze von 2,3 LD₅₀/ml(110). Andere Autoren(198) gaben eine Nachweisgrenze von 8-59 LD₅₀/ml für Typ A und 10-59 LD₅₀/ml für Typ B an. Typ E konnte mit Hämagglutinationstests noch nicht erfaßt werden. Mittels Radioimmunoassay gelang der Nachweis von Typ A bis zu einer Konzentration von 100 LD₅₀/ml(14). Mit der Elisa-Methode konnte Typ-B-Toxin bis zu einem Spiegel von 500 LD₅₀/ml bestimmt werden(128), Typ A bis zu einer unteren Grenze von 50-100 LD₅₀/ml(170) und Typ E bis zu einer Grenze von 100 LD₅₀/ml(169).

Zur Gewinnung von Antitoxin für die obigen nicht-biologischen Labortests wird die toxische Komponente des jeweiligen Typs als Antigen verwendet. Die atoxischen Komponenten von Typ A und B und weniger ausgeprägt zwischen Typ A und E, A und F zeigen gemeinsame Antigenität, ebenso läßt sich eine gewisse Kreuzreaktion zwischen der toxischen Komponente von Typ E und F nachweisen(198).

10.3. Elektrophysiologische Untersuchungen

10.3.1. EMG

Zur Abgrenzung von anderen neurologischen Erkrankungen erweisen sich elektrophysiologische Untersuchungen als wertvoll, gelegentlich wird sogar die Verdachtsdiagnose Botulismus durch das EMG erst wahrscheinlich gemacht(39, 149), vor allem wenn der Toxinnachweis nicht gelingt.

Die motorische und sensorische Nervenleitgeschwindigkeit liegen im Normbereich. Veränderungen des Muskelaktionspotentials (MAP) lassen sich nach Reizung mit einem einzelnen Stimulus, nach repetitiver und supramaximaler Stimulation aufzeigen. Das nach einem einzelnen applizierten Reiz auftretende evozierte MAP kann im unteren Normbereich liegen, etwas erniedrigt oder stärker abgeschwächt sein, je nach Ausprägungsgrad der Muskelschwäche. Während der repetitiven Stimulierung mit einer niedrigen Frequenz ändert sich die Amplitude des MAP meist nicht wesentlich, typisch für Botulismus ist hingegen, daß sich bei schneller Stimulationsrate (50 Impulse/sec) eine ausgeprägte tetanische und posttetanische Fazilitation einstellen kann. Es werden bei tetanischer Fazilitation um bis zu 250% erhöhte Amplituden im Vergleich zu einer Referenzamplitude erreicht, und bei posttetanischer Fazilitation Amplituden bis zu 350% im Vergleich zur Referenz (89, 149). Die EMG-Befunde bei Botulismus gleichen jenen, die man beim Eaton-Lambert-Syndrom, Hypocalcämie, Hypermagnesiämie und Neomycinintoxikation findet. Sowohl beim Botulismus wie beim Eaton-Lambert-Syndrom liegt die Amplitude des MAP nach einem einzelnen supramaximalen Nervenstimulus unter dem Normalwert. Im Unterschied zum Eaton-Lambert-Syndrom ist die posttetanische Fazilitation beim Botulismus viel weniger ausgeprägt, im ersten Fall kann während der Fazilitation die Amplitude den Normalwert erreichen, beim Botulismus ist dies gewöhnlich nicht der Fall (33, 39, 80, 89, 149, 182, 192). Ein weiterer Unterschied ist, daß beim Eaton-Lambert-Syndrom die EMG-Abnormitäten in allen vier Extremitäten beobachtet werden, beim Botulismus ist aber der Lähmungsgrad in den einzelnen Extremitäten oft sehr unterschiedlich ausgeprägt und EMG-Veränderungen lassen sich meist nur in den stärker betroffenen Extremitäten nachweisen (33).

Die posttetanische Fazilitation wird mit einer verbes-

serten ACH-Freisetzung am Nervenende in Zusammenhang gebracht, während des Tatanus sollen sich ionale Veränderungen einstellen, die in der posttetanischen Phase noch anhalten. Eine ausgeprägte Depressionsphase nach posttetanischer Stimulation, wie man sie sonst beobachtet, tritt beim Botulismus nicht auf, die posttetanische Fazilitation kann sogar ungewöhnlich lange anhalten. Das kleine evozierte MAP nach einem einzelnen Nervenstimulus und die posttetanische Fazilitation nach repetitiver supramaximaler Stimulation sind als Kennzeichen der gestörten ACH-Freisetzung sowohl beim Eaton-Lambert-Syndrom wie beim Botulismus anzusehen(89).

10.3.2. Einzelfaser-EMG

Ist die Symptomatik beim Botulismus nur schwach ausgebildet oder sehr weit fortgeschritten, dann sind die charakteristischen EMG-Befunde nicht mehr nachweisbar(32, 109, 124). In leichten Fällen, wo das übliche EMG versagt, kann das Einzelfaser-EMG weiterhelfen. Bei dieser Methode beobachtet man ein sog. "Jitter" oder Zittern, welches auf eine Variabilität der nicht üblichen Bahn eines Aktionspotentials von zwei Muskelfasern, die zur selben motorischen Einheit gehören, zurückgeführt wird. Das "Jitter" beruht bei gesunden Probanden hauptsächlich auf einer unterschiedlichen Verzögerungszeit an der Synapse und kann als Maß des Sicherheitsfaktors der neuromuskulären Überleitung gelten. Der Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Übertragung stellt sich durch das Ausmaß dar, bei welchem das Endplattenpotential die Schwelle überschreitet, die gerade noch nötig ist, um ein MAP auszulösen. Eine Impulsblockierung erfolgt gewöhnlich, wenn das "Jitter" höher als 120 μ s liegt, beim myasthenischen Syndrom und beim Botulismus erfolgt die Blockierung bereits bei niedrigeren Werten. Eine mögliche Erklärung wäre eine nicht quantenhafte Freisetzung von ACH nach plötzlichem Abfall der Enplattenpotentialamplitude, wie er bei Botulismus und Myastheniesyndrom

möglich ist(201).

10.3.3.Mikroelektrodenstudien am Muskelbiopsiematerial

Eine weitere Möglichkeit bieten noch intrazelluläre Mikroelektrodenstudien am Biopsiematerial, z.B. der Interkostalmuskulatur, zur Verifizierung der Botulismusdiagnose. Endplattenpotentiale mit intrazellulären Mikroelektroden ergeben eine Verminderung der Frequenz spontaner MEPPs und der ACH-Quantenzahl auf Nervenstimulation. MEPPs, die spontan in ruhenden Fasern auftreten, haben eine kleinere Amplitude als jene, welche nach repetitiver Nervenstimulation zur Beobachtung kommen. Das Spektrum der Abnormalität reicht von Fasern mit normaler ACH-Freisetzung bis zu Fasern mit keiner ACH-Freisetzung, ausgenommen einiger MEPPs während rascher repetitiver Stimulation(33).

10.3.4.EEG-Befunde

Elektroenzephalographisch objektivierbare Befunde finden sich bei Botulismusfällen recht inkonstant(93,109,124,149). Es wurden generalisierte Gruppen langsamer Hochvoltwellen in Ruhe mitgeteilt, die sich während des Hyperventilationsversuchs verstärkten und nach einer mehrwöchigen Beobachtungszeit wieder verschwanden(91). Zur Diagnose des Botulismus trägt das EEG wenig bei, es ist mehr zur Ausschlußdiagnose anderer neurologischer Erkrankungen mit EEG-Veränderungen wertvoll.

10.3.5.EKG-Veränderungen

Bishop und Bronfenbrenner nahmen bei großen Toxindosen eine Wirkung auf das Herz und ZNS an(9). Es wurden Störungen der atrioventrikulären und ventrikulären Impulsleitung beobachtet(187), Veränderungen der T-Wellen, die flach und biphasisch waren(124) und Zeichen diffuser Myokardschädigung(132). Es ist schwierig zu entscheiden, ob es sich um Zeichen einer spezifischen Myokardschädigung durch das Toxin selbst handelt oder um sekundäre hypoxisch aufgepfropfte Veränderungen bei Ateminsuffizienz und Kreislaufstörungen.

10.4. Verlaufskontrolle

Zur Verlaufskontrolle eignen sich neben der klinischen Beobachtung wiederholte EMG-Untersuchungen, sie erweisen sich von besonderem Wert zur Beurteilung eines Therapieerfolgs mit Medikamenten und Antiserum(36,89). Lange zögert sich oft die Normalisierung der Augenbefunde, der Mundtrockenheit und der Tränensekretion hin. Mit dem Schirmertest konnte bis zu sieben Monate nach Symptombeginn eine verminderte Sekretion gemessen werden (109,124). Die Störung der Speichelsekretion läßt sich mit Hilfe der Sialometrie objektivieren, wo sowohl der Ruhewert wie der Stimulationswert pathologisch sein kann(109). Mit Hilfe der Infrarotpupillographie ließ sich selbst noch viereinhalb Monate nach Intoxikation eine Abweichung vom Normalwert nachweisen, die bei klinischer Untersuchung acht Wochen nach Beginn der Erkrankung nicht mehr objektivierbar war(93), dies könnte auf einen gestörten Regenerationsablauf der feinen cholinergen Innervationsmuster hindeuten. Auch die wiederholte Messung des Toxinspiegels im Serum während des Krankheitsverlaufs wird empfohlen, besonders wenn entschieden werden soll, ob mehrmalige Gabe von Antitoxin indiziert ist(166).

11.THERAPIE DES BOTULISMUS

11.1.Entleerung des Magen-Darm-Trakts

Eine wichtige Erstmaßnahme bei Intoxikationsverdacht ist die Induktion von Erbrechen, gut eignet sich hierzu Ipecacuanhaesirup(30-45 ml). Besteht in weiter fortgeschrittenen Stadien bereits eine Dysfunktion des Ösophagus, so ist die Legung einer Nasen-Magen-Sonde angezeigt(56). Mit Hilfe von Abführmitteln versucht man zuerst das noch nicht resorbierte Gift aus dem Darmtrakt zu entfernen, soweit kein paralytischer Ileus vorliegt (25). Das Bestehen einer widerspenstigen Obstipation trotz nicht selten Abführmitteln, es sind dann wiederholte Einläufe angezeigt(103, 166, 195). Die Reinigung des Magen-Darm-Traktes ist selbst noch nach länger zurückliegender Intoxikation gerechtfertigt, da die Resorption des Toxins relativ langsam abläuft und bei Bestehen einer Obstipation die Möglichkeit einer Giftresorption aus dem Dickdarm, wo sonst nur wenig Toxin resorbiert wird, bedeutsam werden kann(44, 58, 195). Weiter gibt es Hinweise, daß sich Cl.bot.-Sporen im Darmtrakt vermehren und Toxin bilden und hierdurch für einen kontinuierlichen Nachschub von Toxin gesorgt wird(16, 56, 58, 78, 250). Einige Autoren(25, 103) empfehlen die Installation von Aktivkohle zur Giftabsorption.

11.2.Kopplung von Botulinustoxin an eine nierengängige Substanz

Botulinustoxin wird wegen seines großen Molekulargewichts nicht über die Nieren ausgeschieden. Schubert (205) gelang es in Versuchen mit Meerschweinchen zu zeigen, daß mittels Periston, einem Polyvinylpyrrolidon, die Letalität der Tiere im Vergleich zu einer Kontrollgruppe wesentlich gesenkt werden konnte. Von 40 Tieren starben nach intravenöser Intoxikation 32, wurde dagegen zuerst Toxin und anschließend Periston(3, 5%-ig, ein 1/5 der Blutmenge) gegeben, dann gingen von 40

Tieren nur 4 ein. Botulinustoxin wird wie manches andere Eiweiß auch an Periston gekoppelt und zum Teil über die Nieren ausgeschieden.

11.3. Antitoxintherapie

Als einzig spezifische Therapie bei Botulismus gilt die Verabreichung von Antitoxin, allerdings kann hierdurch nur das in der Zirkulation sich befindende Toxin erreicht werden, an den cholinergen Synapsen wird das Toxin irreversibel gebunden und entzieht sich somit der Inaktivierung mittels Antitoxin (26, 39, 209, 210, 211). Zwischen den acht bekannten Toxintypen A, B, C_a, C_b, D, E, F und G bestehen keine wesentlich sich überschneidende antigene Eigenschaften, eine geringe Kreuzreaktion läßt sich zwischen Typ E und F nachweisen (53, 257), jeder Toxintyp kann folglich nur durch sein korrespondierendes Antitoxin effektiv neutralisiert werden. Der Nachweis des Toxins und die Bestimmung des Typs nimmt einige Zeit in Anspruch, da andererseits das Antitoxin möglichst frühzeitig verabreicht werden soll, bevor größere Toxinmengen an den Synapsen irreversibel fixiert wurden, wird die gleichzeitige Applikation von Typ A, B und E empfohlen (251), diese Typen kommen für den überwiegenden Teil der humanen Botulismusfälle in Frage (55, 79, 151, 155).

Die Ansichten über den Wert der Antitoxintherapie gehen weit auseinander, in Tierversuchen sind die Ergebnisse meist nicht ermutigend, aber das mag darauf beruhen, daß im Tierversuch die klinische Symptomatik erst spät, meist wenn bereits die Ateminsuffizienz weit fortgeschritten ist, erkannt wird. Anders verhält es sich beim Menschen: hier erhält man bereits über die initialen subjektiven Hißempfindungen wie Klagen über Mundtrockenheit, verschwommenes Sehen, gastrointestinale Unpäßlichkeiten, Sprach- und Schluckstörungen Auskunft; diese Anfangssymptome werden gewöhnlich im Tierversuch nicht erkannt (105, 106). Neben dem Erkrankungsstadium ist

noch der Toxintyp und die aufgenommene Dosis von gro-
ßer Bedeutung für die Wirksamkeit der Antitoxinthera-
pie, die besten Ergebnisse mit Antitoxin werden nach
Vergiftung mit Typ-E-Toxin berichtet(34,105,106,123,
195,251); so konnte die Letalität in Japan durch früh-
zeitige Antitoxingabe von 30-40% bei unbehandelten
Fällen bis auf wenige Prozent bei den mit Antitoxin
behandelten Fällen gedrückt werden(106), wobei die im-
mer noch auftretenden Todesfälle meist die ersten Fäl-
le eines Ausbruchs betrafen, die anfangs nicht als sol-
che erkannt wurden und bei denen die Antitoxinthera-
pie dann zu spät, wenn überhaupt noch, zur Anwendung kam
(41,103,106,251). Wichtig scheint auch die aufgenommene
Toxindosis zu sein: liegt sie weit über der LD_{50} , so
wird selbst durch Verabreichung von Antitoxin vor Auf-
treten von Symptomen kein wirksamer Schutz mehr er-
reicht(105). Weiter muß die Antitoxingabe der Toxinmen-
ge angepaßt werden, besonders im Fall einer Intoxika-
tion mit Typ E erfolgt eine markante Aktivierung des
Toxins im Gastrointestinaltrakt, was bei Übertragung
von Ergebnissen aus dem Tierversuch berücksichtigt wer-
den muß. Wird z.B. Typ-E-Toxin und Antitoxin Mäusen in-
traperitoneal injiziert, so ist bei 10-facher Erhöhung
der Toxinmenge nur eine 10-fache Antitoxinmenge erfor-
derlich, wird das Toxin jedoch per os gegeben und das
Antitoxin subkutan injiziert, wie es den natürlichen
Umständen normal entspricht, benötigt man zur Neutra-
lisierung des Effekts einer 10-fachen Steigerung der
Toxindosis eine 2000- bis 3000-fache Erhöhung der An-
titoxinmenge(106). Weit ungünstigere Ergebnisse mit
Antitoxintherapie werden nach Intoxikation mit den
Typen A und B mitgeteilt(34,39,109,124), in Fällen mit
Typ-A-Vergiftung scheint das Toxin schon früh an die
Rezeptoren der cholinergen Synapsen gebunden zu wer-
den(36). Die Beurteilung des Therapieerfolgs, insbeson-
dere bei Typ-B-Fällen, ist nicht einheitlich, einige

Autoren führen die beobachtete Besserungstendenz durchaus auf die Antitoxingabe zurück(103,114,115,168), wobei sich allerdings gerade in Fällen mit leichter Symptomatik schwer beurteilen läßt, ob die beobachtete Besserung auf die Therapie oder den natürlichen Heilungsablauf bezogen werden kann. Es darf bei leichten Botulismusfällen ohne wesentliche Progression der Symptomatik das Risiko einer Antitoxintherapie nicht außer acht gelassen werden, bis heute steht nur heterologes Antitoxin, fast ausschließlich Pferdeserum, zur Verfügung, 20% der mit Antitoxin behandelten Patienten entwickeln Nebenwirkungen(151), die von leichten anaphylaktischen Reaktionen wie Urtikaria(25) bis zur schweren Serumkrankheit mit Todesfolge reichen(251). Vor Verabreichung sollte mittels eines Hauttests auf Überempfindlichkeit gegenüber Pferdeserum geprüft werden, besonders wenn anamnestisch Hinweise auf eine früher bereits erfolgte Verabreichung von heterologem Serum vorliegen oder generell eine Tendenz zu allergischer Reaktion besteht. Hauttests sind leider nicht immer zuverlässig, es wird ein Fall beschrieben(251), wo sich nach Applikation einer Testdosis Antitoxin trotz vorherigem negativen Ausfall des Hauttests, ein schwerer anaphylaktischer Schock mit Todesfolge einstellte. Es wäre wünschenswert, wenn neben Pferdeserum noch andere heterologe Seren zur Verfügung stehen würden, auf die man bei Vorliegen von Unverträglichkeit auf Pferdeserum ausweichen könnte(101), noch optimaler wäre homologes Antiserum oder gar Antiglobulin, besonders zur Behandlung der Säuglingsbotulismusfälle(145). Neben dem Ausbleiben von anaphylaktischen Nebenwirkungen käme noch der Vorteil einer längeren Halbwertszeit hinzu, was sich in Fällen mit protrahierter Nachresorption aus dem Dickdarm günstig auswirken würde. Die empfohlene Antitoxinmenge wird unterschiedlich angegeben, zwischen 500 und 1200 ml Antiserum(25,166,213), je nach Schwere der Symptomatik, bei der Bestimmung der

Serummenge darf die Phenolkonzentration von ca. 0,5%, mit der die Antitoxine üblicherweise versetzt werden, nicht außer acht gelassen werden, die letale Phenoldosis beläuft sich für den Menschen auf 10 bis 30 g (164, 166). Andere geben die Antitoxindosis in internationalen Einheiten an, erstmals haben Glutowa und Dankerowitz (82) als eine antitoxische Einheit diejenige Serummenge definiert, die ausreicht, um 100 LD₅₀ Toxin für 15-20 g wiegende weiße Mäuse zu neutralisieren. Je nach Schwere der Symptomatik werden 10.000 bis 80.000 E Antitoxin der Typen A, B und E empfohlen (38, 114). Normal dürfte die Verweildauer auch des heterologen Antiserums lange genug sein, so daß einmalige Verabreichung genügen dürfte (115), andere empfehlen aber mehrmalige Gabe von Antitoxin in Fällen mit protrahiertem Verlauf (25, 100, 103), eventuell empfiehlt sich die wiederholte Bestimmung des Toxinspiegels im Serum (166, 180). Die Injektion von Antiserum in den Liquorraum wird von einigen Autoren angegeben (100, 164), doch da keine Toxinwirkung auf das ZNS beim Menschen erwiesen ist, dürfte diese Maßnahme wenig sinnvoll sein.

11.4. Indikation zur Tracheotomie und Verlegung auf eine Intensiveinheit

Patienten, die Atemstörungen und eine Progression dieser aufweisen oder eine solche zu befürchten ist, sollten frühzeitig intubiert und zur Tracheotomie bestimmt werden (124, 164, 178, 195, 213, 254). Eine schwere Ateminsuffizienz und sogar Atemstillstand treten gelegentlich unerwartet schnell auf (32, 39, 127). Eine rechtzeitig durchgeführte Tracheotomie erweist sich auch in Fällen mit plötzlichen Komplikationen, die einen nach akut auftretenden Reaktionen gegen unverträgliches Antitoxin z.B. überraschen können, wie ein Fall lehrt (251), wo ein plötzliches Anschwellen der Glottis die Einführung eines Trachealtubus nicht mehr ermöglichte und auch die Gabe von Adrenalin, Kortikosteroiden und Wiederbe-

lebungsmaßnahmen nichts mehr ausrichteten, als vorteilhaft. Weiter lassen sich plötzlicher Atem- und Herzstillstand bei tracheotomierten Patienten leichter beheben(32,36,39,127). Die früher hohe Letalität bei schweren Botulismusfällen konnte in den letzten Jahren durch Intensivmaßnahmen beachtlich gesenkt werden(151, 180), in den USA gelang es z.B. die Letalität in Fällen mit Typ A von 60% auf ca. 25% zu reduzieren. Möglichst frühzeitige Verlegung von Patienten mit fortschreitender Ateminsuffizienz auf eine Intensivstation ist angezeigt, es dauert oft viele Wochen und selbst Monate, bis die Patienten wieder vom Respirator entwöhnt werden können(146,180,213,254). Komplikationen, die bei ateminsuffizienten und maschinell ventilierten, paralyisierten Patienten befürchtet werden müssen, sind die Ausbildung von Atelektasen, Pneumonien, Sepsis, Thrombosen und Embolien(36,180), diese lassen sich am besten auf einer Intensivstation beherrschen, weiter müssen die Patienten wegen der Schluckstörung und einer bestehenden Subileus- oder Ileussympptomatik intravenös ernährt werden.

11.5. Guanidinthherapie

Cherington(39) erprobte als erster Guanidin an Patienten mit Botulismussymptomatik. Im Tierversuch erhöht Guanidin die durch einen Nervenimpuls freigesetzte ACH-Menge. Guanidin führt zu einer erhöhten Erregbarkeit der Nervenendigung, was sich im Experiment in spontan auftretenden sog. Riesenpotentialen äußert, deren Amplitude kleiner ist als die der Endplattenpotentiale, aber größer als die der Miniaturendplattenpotentiale. Die erhöhte Erregbarkeit(oder die Erleichterung des Erregungsablaufes) im Bereich der Präsynapse kann eine Erklärung für die Rekrutierung latenter ACH-Freisetzungseinheiten durch einen motorischen Nervenimpuls geben, was zu einer erhöhten Quantenmenge des Endplattenpotentials führt(179). Guanidin bewirkt bei Botu-

lismuspacienten eine elektromyographisch nachweisbare Veränderung des Erregungsablaufs, es kommt zu einer Vergrößerung der MAP-Amplitude nach einem einzelnen Nervenstimulus, was ohne Therapie nicht der Fall ist. Auch die posttetanische Fazilitation, eine entsprechend hohe Guanidindosis vorausgesetzt, wird nicht mehr beobachtet, wie sie sonst für Botulismus charakteristisch ist (35, 38, 39, 73, 193). Klinisch bewirkt Guanidin (die empfohlene wirksame Dosis beträgt zwischen 35-50 mg/kg Körpergewicht pro Tag) eine Verbesserung der Funktion der Augen- und anderer bulbär innervierter Muskeln und der Extremitätenmuskulatur (34, 193), leider zeigt sich nur ein geringer Effekt auf die Atemmuskulatur, so daß eine schwer ausgebildete Ateminsuffizienz keine wesentliche Besserung durch Guanidinthherapie erfährt. Der Wert der Guanidinthherapie wird unterschiedlich beurteilt (34, 73, 109, 115, 193), einige sind sich die Autoren, daß die Ateminsuffizienz durch Guanidin nicht wesentlich gebessert, geschweige denn behoben werden kann (32, 34, 35, 109). In hoher Dosierung verursacht Guanidin eine Reihe von Nebenwirkungen, es führt zu Übelkeit, Mukosaschäden (es hat eine stark denaturierende Wirkung auf Proteine), Parästhesien, Tremor, Schwindel, Muskelzuckungen, höhere Dosen verursachen eine Diarrhoe. Patienten mit Subileus- und Ileussympomatik kann es wegen seiner mukosaschädigenden Wirkung nicht gegeben werden, es muß nämlich oral appliziert werden, i.m. und s.c. Injektionen reizen das Gewebe unerträglich stark, weiter kann Guanidin eine Knochenmarkssuppression nach sich ziehen (32, 38, 109).

11.6. Therapie mit Germin

Als weiteres Medikament wurde Germin, welches zur Gruppe der Veratumnalkaloide gehört, bei Botulismusfällen verwendet, nachdem es zuerst an Patienten mit Myasthenia gravis erprobt und eine gewisse positive Wirkung festgestellt wurde (75). Veratumnalkaloide verlängern

das Nachpotential, was zu einer Erleichterung der gestörten Weiterleitung eines Nervenimpulses führt. Die Ausbildung eines Potentialgradienten und weniger eine unmittelbare Wirkung auf die ACH-Freisetzung scheint die Grundlage des Germin-effekts auf den Muskel zu sein. Weder eine Cholinesterasehemmung noch andersartige Mechanismen, die eine Freisetzung großer Mengen ACH ermöglichen, scheinen als Wirkungsmechanismus für Germin in Frage zu kommen, denn sonst wäre nicht erklärbar, daß selbst in Anwesenheit eines durch hohe Dosen Curare aufrechterhaltenen neuromuskulären Blocks eine repetitive Aktivität auf Nervenstimulation in Gang kommt. Die Wirkung des Medikaments bleibt auch an denervierten Muskeln erhalten (26, 75, 216). Als Nebenwirkungen sind eine mäßige Erhöhung des Blutdrucks, die sich aber in Grenzen hält und wahrscheinlich eine unspezifische Folgeerscheinung darstellt, eine Steigerung der Speichelsekretion und Parästhesien bekannt; das Medikament muß infundiert werden und nach Absetzen der Infusion schwinden die Nebenwirkungen schnell, während die Wirkung auf die Muskulatur noch Stunden anhalten kann (75).

Im Tierversuch konnte Cherington (37) bei stark ausgeprägter Paralyse nach Botulinusintoxikation keine Wiederherstellung der Muskelfunktion beobachten, eine Kombination von Guanidin und Germin ergab bessere Resultate als Behandlung mit einem der beiden Medikamente alleine (35). Leider erwies sich Germin in menschlichen Botulismusfällen als nicht überzeugend (32).

11.7. Wirkung von Kortikosteroiden

Kortikosteroide, die einen direkten Effekt auf die neuromuskuläre Endplatte ausüben sollen (253), zeigten bei einem beschriebenen Botulismusfall weder günstige noch schädliche Wirkungen (32).

11.8.Einsatz von Antibiotika und anderen Medikamenten

Die Gabe von Antibiotika, besonders Penizillin soll Gl. bot. schädigen(56,101), ist umstritten. Einerseits werden Antibiotika empfohlen, um eine eventuell noch stattfindende Toxinproduktion durch im Verdauungstrakt keimende Sporen zu unterbinden(16,56), andererseits wird befürchtet, daß durch Antibiotika eine Lyse der Zellen bewirkt und das in ihnen gespeicherte Toxin freigesetzt wird(101), wie überhaupt das Toxin im Medium aus lysierten Zellen stammt.

Parasympathomimetika wie Acetylcholin bewährten sich klinisch nicht, Cholinesterasehemmer ebenso wenig. Lediglich auf eine Blasenstörung wirkt sich ein Parasympathomimetikum wie Carbachol gelegentlich günstig aus(115), und eine gestörte Darmmotilität soll vereinzelt auf Prostigmin angesprochen haben(213). Früher fand Strychnin zur Anregung der Atmung und Stärkung der Muskelkraft Verwendung, sporadisch beobachtete Erfolge nach Strychnintherapie schrieb man diesem Medikament zu(167,207). Ein Fall wurde beschrieben, der auf Vitamin B₁-Injektion eine schlagartige Besserung zeigte(99), auch Tyrosininjektion wurde empfohlen, doch eine positive Wirkung ließ sich nicht nachweisen(29).

11.9.Suche nach neuen Medikamenten zur Botulismustherapie

Besonderes Interesse findet die Erforschung des Gifts der Schwarzen Witwe und der Aminopyridine zur therapeutischen Behebung einer Funktionsstörung an der neuromuskulären Endplatte. Die Überlebenszeit mit Botulinustoxin vergifteter Mäuse konnte mit dem Gift der Schwarzen Witwe um über 40% gesteigert werden, wenn gleichzeitig der Bronchospasmus, der durch das Spinnengift ausgelöst wird, durch Gabe eines beta-adrenergen Stimulants(Salbutamol) behoben wurde(219). Das Gift führt zu einer massiven Freisetzung von ACH aus

der Präsynapse, wahrscheinlich erleichtert es die Fusion der ACH-haltigen Vesikel mit der Membran des Axons mittels eines Ca^{++} -ionenabhängigen Mechanismus (211,233).

Bei einem Patienten mit Eaton-Lambert-Syndrom, wo funktionell eine ähnliche Störung an der Präsynapse vorliegt wie beim Botulismus, konnte mit 4-Aminopyridin eine Besserung erreicht werden(147). 4-AP erhöht die normal evozierte Transmitterfreisetzung am Nervenende wahrscheinlich durch direkte Wirkung auf die Ca^{++} -Kanäle oder die terminale Nervenmembran, was dem Einwärtsstrom von Kalzium während der Depolarisation des Nerven terminals eine regenerative Funktion zukommen läßt(147,233). EKG und EEG wiesen unter der Therapie keine Alterationen auf, auch der Blutdruck, Puls und das Körpergewicht blieben stabil, als Nebenwirkung stellten sich Schlaflosigkeit und Überempfindlichkeit gegenüber Licht bei einer täglichen Dosis von 100 mg ein(147); eine Erfahrung mit Botulismuspatienten liegt noch nicht vor.

Auch Neuroleptika, die extrapyramidale Funktionsstörungen verursachen, wie Haloperidol, Trifluorperazin und Armin verlängern die Überlebenszeit mit Botulismustoxin vergifteter Mäuse; dieser Effekt wird durch Kombination mit Tricycanoaminopropen verstärkt, dem Tricycanoaminopropen schreibt man eine positive Wirkung auf die Regenerationsprozesse geschädigter Nervenmembranen zu(220).

12. DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Im Zusammenhang mit Botulismusfällen wird häufig zuerst an das Guillain-Barré-Syndrom und an Myasthenia gravis gedacht(57), aber auch eine ganze Reihe anderer Krankheitsbilder mit neurologischer und gastro-intestinaler Symptomatik geben Anlaß zur Verwechslung.

12.1. Neurologische Krankheitsbilder

12.1.1. Myasthenia gravis

Myasthenia gravis beginnt oft überraschend ohne ersichtliche Ursache, zuweilen stellt sich die Symptomatik nach einer akuten Infektionskrankheit oder nach einer Thyroidektomie ein. Bei plötzlichem Beginn kann eine ausgeprägte Paralyse der von den kranialen und spinalen Nerven versorgten Muskeln vorliegen, die Augenmuskeln sind am häufigsten betroffen (in ca. 40% der Fälle), Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten erkranken in einem Drittel der Fälle zuerst. Charakteristisch für Myasthenia gravis ist, daß die Schwäche am markantesten nach körperlicher Aktivität hervortritt, gelegentlich können allerdings die Muskeln ohne jede vorausgegangene körperliche Anstrengung schwach sein und im Verlauf eines schweren Anfalls kann sogar eine komplette Lähmung eintreten und die Atemmuskulatur, die gewöhnlich ausgespart ist, kann mit einbezogen sein. Ptosis, Doppelbilder, Schluck- und Sprechstörungen sind beiden gemeinsam, eine Ophthalmoplegia interna fehlt allerdings bei Myasthenia gravis, jedoch finden sich Mydriasis und Akkommodationsstörungen auch nach Botulinusintoxikation nicht konstant(34). Relativ einfach läßt sich die Myasthenia gravis mit Hilfe des Tensilontests, sieht man einmal von der auf die okulären Muskeln beschränkten Form ab, vom Botulismus unterscheiden, hier fällt der Test regelmäßig negativ aus, auch die ENG-Untersuchung führt im Gegensatz zum Botulismus während der

supramaximalen Stimulation zu einer Abnahme der MAP-Amplitude(39,150,183).

12.1.2.Eaton-Lambert-Syndrom

Das Eaton-Lambert-Syndrom, welches als paraneoplastisches Syndrom zusammen mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom auftritt, hat mit dem Botulismus besonders im EMG nachweisbare Veränderungen gemeinsam. Nach repetitiver Stimulation mit hohen Frequenzen(10-100/sec) tritt eine charakteristische Zunahme der anfangs erniedrigten Amplitude des MAP auf, die sogar den Normalwert erreichen kann, beim Botulismus werden allerdings keine so großen Steigerungen der Amplitudenhöhe erreicht(82,140,141,147,186). Im Unterschied zur Myasthenia gravis erfährt der Patient mit myasthenischen Syndrom eine Zunahme der Muskelkraft nach körperlicher Aktivität, was sich gut durch Testung der Handkraft nachweisen läßt, auch wiederholtes Auslösen des Patellarsehnenreflexes, der anfangs fehlen kann, führt zu seiner Verstärkung oder seinem Wiederauftreten. Die bulbären Muskeln sind beim myasthenischen Syndrom selten beteiligt(186). Dem myasthenischen Syndrom und dem Botulismus liegt eine Störung der präsynaptischen ACh-Freisetzung zugrunde, was sich in den ähnlichen EMG-Befunden dokumentiert, auch Medikamente, die zuerst für das myasthenische Syndrom gedacht waren, finden in der Botulismustherapie Eingang(35,39,147).

12.1.3.Guillain-Barré-Syndrom

Das Guillain-Barré-Syndrom kann ziemlich genau die Botulismussymptomatik imitieren(56,117,237). Eine leichte respiratorische Infektion, selten eine gewöhnliche Gastroenteritis, gehen dem Beginn der Neuritis in ungefähr Zweidrittel der Fälle voraus. Die Symptome der Infektion dauern meist nur wenige Tage und klingen vor Auftreten der neuritischen Symptome ab, welche sich gewöhnlich nach einem Intervall von

5 bis 12 Tagen ausbilden. Zuerst entwickelt sich meist eine Schwäche in den unteren Extremitäten, welche sich innerhalb 24 bis 72 Stunden auf die oberen Extremitäten ausbreitet und die Gesichtsmuskeln erreicht. Gelegentlich gehen Parästhesien in den Extremitäten der Schwäche voraus. Die Paralyse erreicht meist ihr Maximum innerhalb weniger Tage nach Beginn, gelegentlich zieht sich die Progredienz auf zwei bis drei Wochen hin. Eine Paralyse der Kopfnerven tritt häufig auf: Paralyse des N. facialis beidseits wird in 85%, Dysphagie und Dysarthrie in 50% der Fälle ange-
troffen, die Augen- und Kiefermuskeln sind dagegen nur selten beeinträchtigt. Die motorische Schwäche der Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten ist gewöhnlich schwer, mitunter ist sie manchmal stärker in der proximalen als in der distalen Muskulatur ausgeprägt. In einem Viertel der Fälle entwickelt sich eine respiratorische Insuffizienz. Das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Atemversagen beträgt zwischen zwei und zweiundzwanzig Tagen, im Durchschnitt zwölf Tage. Sensorische Veränderungen stehen nicht im Vordergrund, eine Hyperästhesie in den distalen Extremitätenabschnitten ist in einem Drittel der Fälle nachweisbar. Die Sehnenreflexe sind abgeschwächt oder fehlen. Schneller Puls, leichte Temperaturerhöhung und mäßige Blutdruckerhöhung finden sich im Verlauf schwerer Fälle (150). Eine ungewöhnliche Form der Polyneuritis, die mit Ataxie des Gangbildes, Fehlen der Sehnenreflexe und Ophthalmoplegie einhergeht, wurde bei einem vierjährigen Jungen als Differentialdiagnose zum Botulismus in Betracht gezogen (149).
Autonome Funktionsstörungen wie Hypertonie (Botulismus zeichnet sich eher durch Hypotonie aus), sudomotorische Störungen und vorübergehende Harnretention werden selten einmal im Zusammenhang mit einem Guillain-Barré-Syndrom gesehen, was zu Verwechslung mit Botulismus Anlaß geben kann (237). Der Liquor zeigt

beim Guillain-Barré-Syndrom, mit Ausnahme einer leichten bis mäßigen Erhöhung des Proteingehalts in ca. 50% der Fälle und einer leichten Pleozytose (10 bis 100 Zellen/mm³) in 20% der Fälle, keine Veränderungen, gerade im Anfangsstadium brauchen die Liquorveränderungen nicht vorhanden zu sein (56, 150, 154). Die Nervenleitgeschwindigkeit kann, im Unterschied zum Botulismus, wo sie immer im Normbereich liegt, vermindert sein, was aber kein obligater und spezifischer Befund ist (154).

Eine Funktionsstörung des Sphinkter pupillae und abgeschwächte Sehnenreflexe können einen an ein Adie-Syndrom erinnern, beim Botulismus ist der Patellarsehnenreflex gewöhnlich nicht ausgefallen, es gibt aber auch Fälle von Adie-Syndrom, wo er vorhanden ist (237).

Gerade im Zusammenhang mit Wundbotulismus wird zuerst eine postinfektiöse Polyneuritis als wahrscheinlich angesehen (152), ebenso dürften früher Säuglingsbotulismusfälle unter Polyneuropathie subsummiert worden sein (240).

12.1.4. Enzephalitis

In Dreiviertel der Enzephalitisfälle setzen die Symptome akut aus voller Gesundheit ein und erreichen innerhalb der ersten Tage bereits ihren Höhepunkt. In ca. 10% treten schwere psychische Alterationen auf wie Bewußtseinstörungen, die von leichter Benommenheit bis zum Koma reichen, exogene Psychosen, die entweder mit Erregung und motorischer Unruhe oder mit Abgestumpftheit und Verstimmbarkeit einhergehen, ganz im Gegensatz zum Botulismus, wo gerade die Klarheit des Bewußtseins auffällt. Anfälle, die sich bis zum Status epilepticus steigern können und neurologische Herdsymptome, die zu Mono- und Hemiparesen, kortikaler Blicklähmung, Sprachstörungen, Apraxie und anderen Symptomen führen, sind für Botu-

lismus nicht charakteristisch. EEG-Abnormitäten sind konstant nachweisbar, meist stehen wechselnd schwere Allgemeinveränderungen im Vordergrund, allerdings treten mitunter auch bei Botulismusfällen unspezifische EEG-Veränderungen auf (91, 149). Auffällige Liquorbefunde sind bei Enzephalitis nicht obligat, häufig jedoch besteht eine leichte Pleozytose mit 30-100/3 Zellen und eine geringe bis mäßige Eiweiß-erhöhung (30 bis 70 mg%), oft ist der Liquorzucker erhöht (183). Trotzdem kann eine nicht ganz typisch verlaufende Enzephalitis zur Verwechslung mit Botulismus verleiten (214).

12.1.5. Meningitis

Eine schwere Meningitis dürfte kaum Anlaß zur Verwechslung geben, eher weniger stürmisch verlaufende, insbesondere lymphozytäre Formen. Die Patienten fühlen sich krank, das Bewußtsein kann klar bis halb-komatös sein. Der Puls ist tachykard, die Atmung frequent. Nackensteifigkeit, positives Kernig- und Brudzinskizeichen sind typisch, die Reflexe sind oft abgeschwächt, ausnahmsweise auch lebhaft. Anfälle sowie zerebrale und spinale Herdsymptome sind nicht selten, aber dürften sich leicht von den symmetrisch ausgeprägten Ausfällen bei Botulismus unterscheiden lassen. Liquoralterationen, besonders Pleozytose, erniedrigter Glukosegehalt, werden sich gewöhnlich finden (150, 183).

12.1.6. Poliomyelitis

Orton (178) beschrieb eine bulbär verlaufende Poliomyelitis, die einem Botulismusfall ziemlich ähnelte. Polio beginnt meist mit Fieber, Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, gastrointestinalen und respiratorischen Symptomen, nach ca. 36 bis 48 Stunden fällt die Temperatur wieder, der Patient fühlt sich für 2 bis 3 Tage wohl, bis dann der zweite Temperaturanstieg einsetzt (Dromedartyp), diesmal von einer Meningitissymptomatik begleitet. In einem Großteil der

Fälle allerdings folgt die zweite Periode unmittelbar der ersten ohne symptomfreies Intervall. Die Kopfschmerzen werden stärker, Muskelschmerzen, besonders im Nacken und Rücken, stellen sich ein. Schläfrigkeit und Stupor entwickeln sich mitunter. Die wachen Patienten sind reizbar und ängstlich, in diesem Stadium werden ab und zu bei Kindern Konvulsionen gesehen. Eine Paralyse, falls sie auftritt, bildet sich zwischen dem 2. und 5. Tag nach Beginn der zentralnervösen Symptomatik aus, aber sie kann auch als erstes neurologisches Symptom auftreten und in seltenen Fällen tritt die Paralyse erst mit einer Verzögerung von 2 bis 3 Wochen auf. Das Fieber dauert 4 bis 7 Tage und klingt durch Lyse ab. Die Temperatur kann bereits vor Entwicklung der Paralyse abgeklungen sein oder während des Fortschreitens der Paralyse abklingen. Die Patienten sind reizbar, wehren ängstlich jede Bewegung ab, es besteht ein Spasmus der Muskulatur und eine Hyperästhesie der Haut. Der Nacken wird steif gehalten, das Kernig'sche Zeichen ist positiv. Die Verteilung der Lähmungen, wenn anwesend, variiert stark. Die Reflexe sind vermindert oder fehlen, im Anfangsstadium sind sie oft ausgesprochen lebhaft. Das Bulbärsystem ist in 10-15% der Fälle beteiligt, Gesichts-, Gaumen- und Pharyngealmuskulatur sind am häufigsten betroffen, aber auch die Augen- und Zungenmuskulatur, oft sind die Zeichen unilateral entwickelt. Patienten mit Ateminsuffizienz weisen manchmal eine Stauungspapille auf. Im Blutbild ist meist eine Leukozytose nachweisbar. Der Liquor steht bei Ateminsuffizienz oft unter erhöhtem Druck, die Zellen sind vermehrt, am höchsten liegt die Zahl im präparalytischen Stadium, gelegentlich werden aber selbst im präparalytischen Stadium Zellzahlen unter 10 mm^3 gefunden. Der Proteingehalt kann anfangs normal oder leicht erhöht sein, er variiert zwischen 12 und 200 mg/100 ml (150).

12.1.7. Akute Myopathien

Säuglinge mit Trinkschwäche, schwachen Schreien, Bewegungsarmut, ausdruckslosem Gesicht, Atemstörung lassen einen an ein sog. "floppy infant syndrom" im Zusammenhang mit einer infantilen spinalen Muskeldystrophie (Typ Werdnig-Hoffmann) denken. Die Eigenreflexe fehlen, im EMG finden sich Hinweise auf eine neurogene Muskelschädigung. Weiter kommen eine frühkindliche Oppenheim'sche Myotonie, eine frühkindliche Muskeldystrophie, eine Polymyositis, zerebrale Bewegungsstörungen vom hypoton-astatischen Typ und konnatale Myasthenie in Betracht (65, 183).

12.1.8. Trichinose

Die Inkubationszeit bis zum Auftreten erster Symptome beträgt 5-15 Tage, jedoch können Symptome auch nach wenigen Stunden oder erst nach vierzig Tagen einsetzen. Im Blutbild findet sich eine Leukozytose mit Eosinophilie. Es treten periorbitale und Gesichtsoedeme auf, Fieber, Myalgien, Konjunktivitis, Photophobie, gastrointestinale Symptome und respiratorische Störungen, gelegentlich Myokarditis, Endokarditis, Meningitis und Enzephalitis (259). Die Enzephalitis kann mit Konfusion und Koma einhergehen, ebenso mit Zeichen fokaler Schädigung des Zerebrums und Zerebellums, mit Monoplegie, Hemiplegie, Tetraplegie, zerebellarer Ataxie und bulbärer Lähmung. Stauungspapille und meningeale Zeichen können vorhanden sein. Ein Fehlen der Reflexe ist auf die Muskelbeteiligung zurückzuführen. Die Diagnose wird durch den Trichinnachweis in der Muskulatur gestellt (150).

12.1.9. Tetanus und Rabies

In einem Fall von Wundbotulismus zog man zuerst einen Tetanus in Erwägung (152). Doch wirkt das Tetanustoxin hauptsächlich auf das ZNS und verursacht die typischen klinischen Zeichen wie Kiefersperre (Trismus), Spasmus der Fazialismuskulatur (Risus sardonius), Spasmus der Nacken- und Rückenmuskulatur

(Opisthotonus) und tonisch-klonische Konvulsionen.

Rabies hat meist eine länger Inkubationszeit (30 bis 70 Tage), ist an eine Bißwunde gebunden und zeichnet sich durch extreme Erregbarkeit, Hydrophobie und Anwesenheit von Pleozytose im Liquor aus(152).

12.1.10. Zerebrale Tumoren

Akut auftretende Lähmungen und gastrointestinale Symptome, besonders Erbrechen, führen selbst zur Verwechselung des Botulismus mit einem Gehirntumor(229).

12.2. Störungen des Elektrolythaushalts

12.2.1. Hypermagnesiämie, Hypokalziämie

Eine Hypermagnesiämie macht ähnliche EMG-Veränderungen wie das myasthenische Syndrom und der Botulismus, nämlich eine posttetanische Fazilitation(51,89), was auf eine gestörte ACH-Freisetzung nach Magnesiumintoxikation hindeutet. An der Muskulatur tritt eine "curareähnliche" Lähmung auf. Serumwerte über 5 mval/l (Normalwert 2,5 mval/l) führen zu Erbrechen, Lethargie, Muskelschwäche, Blasensperre, Obstipation, Werte über 10 mval lösen eine Atemlähmung und diastolischen Herstillstand aus. Eine Hypermagnesiämie ist nach exzessiver parenteraler Zufuhr oder durch Verabreichung großer Mengen magnesiumhaltiger Antazida und Abführmittel möglich, weiter finden sich erhöhte Magnesiumwerte bei Niereninsuffizienz, Hyperthyreose und M. Addison. Durch Verabreichung von Kalziumsalzen lassen sich die toxischen Wirkungen des erhöhten Plasmamagnesiums weitgehend abschwächen oder aufheben(208).

Eine Hypokalziämie macht ähnliche ENG-Veränderungen wie eine Hypermagnesiämie(89), dürfte aber klinisch kaum mit Botulismus verwechselt werden.

12.2.2. Lähmungen bei Kaliumstoffwechselstörungen

Eine hypokalzämische periodische Lähmung führt zu Attacken muskulärer Schwäche und beginnt meist nach körperlicher Ruhe. Das Ausmaß der Lähmung variiert

von einer leichten Schwäche in den unteren Extremitäten bis zu einer kompletten Paralyse der gesamten Rumpf- und Extremitätenmuskulatur. Die bulbären Muskeln und das Diaphragma werden selbst im Verlauf schwerer Anfälle meist ausgespart. Eine Ptosis der Augenlider ist möglich. Eine Bradykardie mit partiellen oder kompletten Herzblock ist häufig nachweisbar während der Attacken. Die Dauer des Anfalls erstreckt sich von wenigen Stunden bis zu 48 Stunden. Kohlenhydratreiche Mahlzeiten können einen Anfall provozieren. Die Sehnenreflexe sind abgeschwächt oder fehlen (150). Zu einer ähnlichen Symptomatik führen die normokaliämische und die Gampstorp'sche hyperkaliämische periodische Lähmung, hier sind öfters auch die bulbären Muskeln mit einbezogen (183).

12.3. Vergiftungen

12.3.1. Atropinvergiftung, Hydantoinintoxikation

Gern wird Botulismus mit einer Atropinvergiftung verwechselt (68, 81, 104), besonders bei Kindern (132). Die Symptome und Zeichen der Atropinvergiftung entwickeln sich schnell. Erste Manifestation ist ein Gefühl der Trockenheit und des Brennens im Mund, Sprechen und Schlucken werden schwierig oder unmöglich. Die Patienten klagen über starken Durst, verschwommenes Sehen, Photophobie. Die Pupillen sind erweitert, das Akkommodationsvermögen ist aufgehoben, die Haut ist gerötet, warm und trocken. Es besteht Tachykardie und Fieber, welches bei Kleinkindern wegen Verlust des Schwitzvermögens bis auf $42,8^{\circ}\text{C}$ steigen kann. Die Patienten verspüren Harndrang, haben aber Schwierigkeiten die Miktion in Gang zu setzen. Im Gegensatz zum Botulismus sind zentrale Symptome charakteristisch: Konfusion, Muskelinkoordination, Manie, Delirium und oft psychotisches Verhalten können sich entwickeln und Stunden bis Tage andauern. Kollaps des Respirations- und Kreislaufsystems sind nach größerer Überdosierung möglich. Injektion von 10 bis

30 mg Methacholin dient als pharmakologischer Test zur Diagnosestellung: Bei Belladonna- oder Atropinvergiftung tritt keine Anfeuchtung der Schleimhäute, keine Lakrimation, kein Schwitzen und keine gastrointestinale Hyperaktivität auf, allerdings dürfte der Test auch nach Botulinusintoxikation positiv ausfallen. Sicherer ist ein biologischer Test, nämlich Eintropfen von Patientenurin in das Katzenauge, was bei Atropinvergiftung zu einer sofortigen Mydriasis führt(4). Eine milde Symptomatik, wo Mundtrockenheit und subjektive Augensymptome im Vordergrund stehen, bedürfen einer besonders sorgfältigen Abklärung(81,192).

Bei zwei Männern trat nach Hydantoinintoxikation (das Hydantoin war einem Rauschgift beigemischt) eine Symptomatik auf, die einem Botulismus sehr ähnelte(247).

12.3.2. Antibiotika

Nach intraperitonealer Instillation von Aminoglykosidantibiotika wie Streptomycin, Gentamycin und Kanamycin kann eine ernsthafte und womöglich fatale neuromuskuläre Reaktion postoperativ auftreten, das ganze kann durch Muskelrelaxantien noch eine Steigerung erfahren. Eine ähnliche Symptomatik beobachtet man nach Verabreichung von Polymycin B, ein respiratorischer Stillstand kann bereits nach Gabe der ersten Dosis kurze Zeit darauf eintreten oder aber erst nach einer Zeitspanne von bis zu 45 Tagen später, dem Atemstillstand geht häufig Dyspnoe und Unruhe voraus. Es wird nicht durch Neostigmin und Kalzium antagonisiert wie im Fall der Aminoglycoside(249). Elektrophysiologisch treten ähnliche Veränderungen nach posttetanischer Stimulation auf wie bei Myastheniesyndrom, Botulismus und Magnesiumintoxikation. Die neuromuskuläre Blockade wird primär auf eine Suppression der ACH-Freisetzung zurückgeführt, sekundär soll auch eine Abnahme der Sensibilität der

postsynaptischen Membran vorhanden sein(70,146,149,249).

12.3.3.Methylalkoholintoxikation

Wegen der Augen- und gastrointestinalen Symptomatik gibt eine Methylalkoholintoxikation gelegentlich Veranlassung zur Verwechslung mit Botulismus(7,56). Die gastrointestinale Irritation ist größer als nach Äthylalkoholintoxikation, Erbrechen und heftige Bauchschmerzen sind die Regel. Die Depression des ZNS erfolgt ohne ein Exzitationsstadium 6 bis 48 Stunden nach Alkoholaufnahme. Es entwickelt sich schnell eine Schwäche verbunden mit Kopfschmerzen, Übelkeit, abdominalen Mißempfindungen und verschwommenem Sehen. Es besteht eine Dyspnoe vom Kußmaul-Typ, ein Koma kann mehrere Tage andauern und es besteht dabei eine ausgeprägte Zyanose. Ein zerebrales Ödem mit Erhöhung des zerebrospinalen Liquordruckes kann hinzukommen. Oft tritt eine Neuritis des N. opticus, gefolgt von Atrophie, auf. Eine vollständige Erholung von der optischen Neuritis ist selten, zentrale Skotome bleiben als Residien. Eine Erblindung kann bereits nach zwei Stunden oder bis zu drei Tage später folgen. Während der Blindheit sind die Pupillen in Dilatation fixiert, die externen Augenmuskeln sind nicht gelähmt(7,235).

12.3.4.Schwermetallvergiftungen

12.3.4.1.Bleivergiftung

Die akute Bleivergiftung zeichnet sich durch einen süßlich-metallischen Geschmack, Speichelfluß, Erbrechen, Darmkoliken, Stuhl- und Harnverhalten, beginnender Schädigung der Erythrozyten und Schock mit Blutdruckabfall und Untertemperatur aus. Vorübergehende Proteinurie, Extensorenchwäche mit Flexionshaltung der Finger, Gelenkschmerzen, Parästhesien, später Anämie sind weitere Symptome.

Bei chronisch verlaufenden Bleivergiftungen stehen

Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Nervösität, Schlafstörungen, Tremor und Obstipation im Vordergrund, charakteristisch ist eine Streckerschwäche, vor allem im Versorgungsgebiet des Radialis der dominanten Hand. Eine Anämie kann zu Beginn fehlen, ist aber später meistens vorhanden. Typisch für die Bleivergiftung ist die schmerzlose motorische Polyneuritis ohne jede sensorische Störung. Die Diagnose stellt man durch Untersuchung des Blutbildes, Nachweis von Blei im Blut und von Deltaaminolävulinsäure und Porphyrinmetaboliten im Urin(164).

12.3.4.2. Quecksilbervergiftung

Zehn Minuten bis zu einer halben Stunde nach peroraler Quecksilberaufnahme kommt es durch die stark ätzende Wirkung zu häufigem, kaum stillbarem Erbrechen, oft mit Beimengung von Blut, Brennen im Mund und im Rachen und bisweilen unter dem Brustbein, sowie zu starkem Speichelfluß. Im Rachen sieht man gerötete Flecken, bei höherer Quecksilberkonzentration weißlich-graue Verschorfungen. Rasch kann ein Schock auftreten. Schmerzen in der Magengegend dehnen sich auf das ganze Abdomen aus, schwere, zum Teil mit Blut vermengte Durchfälle führen zu Exikkose, was auch das Auftreten von Wadenkrämpfen durch Na-Verarmung erklärt. Nierenschädigung führt, gelegentlich nach anfänglicher Polyurie, zur Anurie.

Bei chronischer Hg-Vergiftung stehen neurologische Störungen im Vordergrund: feinschlägiger, beidseitiger Tremor an den Fingern, verstärkte Salivation, Metallgeschmack. Der Erethismus mercurialis ist gekennzeichnet durch Reizbarkeit, ausgeprägte Schlaflosigkeit, Gefühl der Ermüdung und Energielosigkeit, depressive Stimmungslage(164).

12.3.4.3. Arsenvergiftung

Orale Einnahme einer größeren Arsenmenge führt nach einer Latenzzeit von 3 bis 4 Stunden, manchmal erst

nach 12 bis 24 Stunden, zu heftigen Magen-Darm-Beschwerden: Bauchkrämpfe, Erbrechen, profuse wässrige Durchfälle, was eine schwere Schocksymptomatik zur Folge hat, die durch eine Kapillarlähmung noch verstärkt wird. Die Haut ist fahlgrau verfärbt, Nase und Ohren fühlen sich kalt an und sehen zyanotisch aus. Ferner stellt man ausgeprägte Elektrolytstörungen, durch Erbrechen und Durchfälle ausgelöst, fest, was zu Wadenkrämpfen, Muskelzuckungen und Hypokaliämiezeichen im EKG führt. Zerebrale Zeichen wie Verwirrtheit und Koma sind auf Durchblutungsstörungen zurückzuführen. Eine markante neutrophile Leukozytose kann im Blutbild nachweisbar sein. Erfolgt die Giftaufnahme durch Inhalation, dann treten reißende Schmerzen über der Brust, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auf. Weiter Reizerscheinungen von seiten der Atemwege: Husten, Trockenheit im Rachen, Heiserkeit und Schnupfen. Erst im Anschluß an diese Erscheinungen kommt es zum Auftreten von gewöhnlich eher wenig ausgesprochenen Magen-Darm-Erscheinungen mit Durchfall, und Kreislaufstörungen (164).

12.3.4.4. Phosphorvergiftung

Nur der gelbe Phosphor wirkt toxisch. Nach oraler Aufnahme wirkt Phosphor zuerst lokal im Verdauungstrakt toxisch und wird dann resorbiert, was zu einer Schädigung der Leber und der Muskeln führt, das Herz, die Nieren und das Nervensystem werden ebenfalls betroffen. Gastrointestinale Symptome können unmittelbar nach Intoxikation oder erst Stunden später auftreten: abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall setzen ein. Das Erbrochene riecht nach Knoblauch und luminesziert. Ein symptomfreies Intervall von ein bis drei Tagen kann folgen, lediglich von geringen Beschwerden wie Aufstoßen, Übelkeit und Durst gekennzeichnet, bevor stärkere intestinale Symptome wieder erscheinen und ausgedehnte organische und systemische Wirkungen zur Beobachtung gelangen. Der Tod kann innerhalb von zwölf

Stunden durch Gefäßkollaps und Myokardschädigung eintreten. Zeichen der Leberdegeneration mit zerebralen Erscheinungen wie Delirium, Konvulsionen und Koma lassen an eine akute Leberdystrophie denken. Die Urinproduktion nimmt ab, der Urin wird phosphoreszierend und blutig und enthält Tröpfchen freien Fetts und Albumin. Der Tod kann innerhalb ein oder zwei Tagen mit akuten renalen Versagen und peripherer Vasodilation erfolgen(4).

12.3.5. Kohlenmonoxidvergiftung

Zwischen 4 und 8% der auf Verdacht dem "Center of Disease Control" in den USA gemeldeten Botulismusfälle erwiesen sich als Kohlenmonoxidintoxikation (56). Wenn ca. 30 bis 40% des Hämoglobins mit Kohlenmonoxid abgesättigt sind, treten Beschwerden auf, die an die initiale Botulismussymptomatik erinnern: Kopfschmerzen, Schwäche, Benommenheit, verschwommenes Sehen, Übelkeit und Erbrechen, Synkope. Bei noch höherer CO-Konzentration nimmt die Respirationsfrequenz und der Puls zu, schließlich treten Konvulsionen, Chyne-Stokesche Atmung, Koma, Depression der Herzfrequenz und Atmung auf. Die Patienten haben, solange sie noch am Leben sind, ein blaßes und zyanotisches Aussehen, die typische rote Hautfarbe bildet sich meist erst postmortal aus(227).

12.3.6. Schlangengifte

Von geringer Bedeutung dürften in unseren Breiten Vergiftungen durch Schlangenbiß, Spinnen- und Zeckenstich sein, die zu paralytischen Symptomen führen. Einige Korallenschlangen, die zur Familie der Elapiden gehören, besitzen ein Gift, daß zu schweren paralytischen Erscheinungen führt(4, 23, 112). Ein Biß durch diese sehr scheuen Schlangen ist relativ selten. Lokale Veränderungen um die Bißstelle, wie sie durch das Gift anderer Schlangen ausgelöst werden, sind relativ selten. Nach ca. zwei Stunden Latenzzeit tre-

ten Lähmungen auf, diesen können Schwindelerscheinungen und Ephorie vorausgehen. Die Paralyse kann plötzlich einsetzen und zu akutem Atemversagen führen, diese kann sich, wird sie durch künstliche Ventilation überbrückt, periodisch im Abstand von 15-20 Minuten wieder einstellen, ein solcher Anfall dauert ein bis zwei Minuten, es besteht dabei eine komplette Paralyse der Muskulatur. Behandelt wird mit spezifischen Antitoxin und symptomatisch (191).

12.3.7. Spinnengift

Vergiftung durch den Biß der Schwarzen Witwe: Der Patient erinnert sich meist an einen heftigen Biß, der Schmerz dauert nur kurze Zeit. Nach einer halben Stunde oder mehr breitet sich eine krampfartige Empfindung von der Bißstelle die Extremitäten abwärts und das Abdomen aufwärts aus. Es treten Übelkeit und Erbrechen auf. Im Gegensatz zum akuten Abdomen geht der Patient frei herum, er hat kein Fieber und keine Kollapserscheinungen. Der Blutdruck und der Liquordruck können erhöht sein, Todesfälle sind, mit Ausnahme ganz junger und alter Leute, selten. Das Toxin löst einen Muskelspasmus durch massive ACH-Freisetzung an der neuromuskulären Endplatte aus, eine Lähmung des Diaphragmas führt zur Atemlähmung (191, 211, 233).

12.3.8. Zeckengift

Die Waldzecke (*Dermacenter andersoni*) und die Hundezecke (*Dermacenter variabilis*) produzieren ein neuroparalytisches Toxin. Die Zecken sind in Australien, Südafrika, Kreta, Jugoslawien, den USA und in Kanada zu Hause. Kinder, besonders Mädchen, werden gern von den Zecken befallen. Die Zecke haftet sich mit Vorliebe an die Kopfhaut und wird von den Haaren verdeckt, aber auch andere Körperregionen kommen in Frage. Symptome: Nervösität und Diarrhoe gehen gelegentlich dem Paralysestadium um 24 Stunden voraus, aber das Kardinalsymptom ist motorische Schwäche, sie erscheint als Ataxie und Schwäche in den Beinen. Wenn die Zecke

nicht entfernt wird, schreitet die Schwäche innerhalb von 24 bis 72 Stunden zu einer Paralyse der Extremitäten, des Rumpfes und der bulbären Muskeln fort. Sensorische Veränderungen fehlen gewöhnlich, aber es können Parästhesien und Hyperästhesien an den Extremitäten auftreten. Die Sehnenreflexe und Bauchhautreflexe fehlen, es besteht kein Fieber, Blutbild und Liquor sind unauffällig. Die Therapie besteht in der Entfernung der Zecke, bei Ateminsuffizienz ist Tracheotomie und Beatmung indiziert (4, 150).

12.3.9. Pilzvergiftungen

Vergiftungen mit Fliegen- (*Amanita muscaria*) und Pantherpilzen (*Amanita pantherina*) rufen einige Symptome hervor, die denen beim Botulismus ähneln. Nach einer Inkubationszeit von 1 1/2 bis 2 Stunden setzen Kopfschmerzen, Gangunsicherheit und evtl. vorübergehende Lähmungen ein, allerdings erlauben rauschartige Erregungszustände mit optischen und akustischen Halluzinationen und delirante Zustände eine klare Abgrenzung vom Botulismus (206).

12.4. Verschiedene andere Krankheiten

12.4.1. Akute Gastroenteritis und akutes Abdomen

Akute gastrointestinale Intoxikationen, wie Staphylokokkenenteritis, dürften relativ leicht vom Botulismus abzugrenzen sein, wenngleich in 10-20% der Fälle eine Verwechslung stattfindet (56, 57). Die Diarrhoe steht bei Staphylokokkenenteritis ganz im Vordergrund. Fieber tritt nur zusammen mit starker Exikkose auf. Zwar kann auch bei Botulismus initial eine Diarrhoe bestehen, sie wird aber meist bald von der Obstipation abgelöst, Lähmungen treten im Verlauf einer Enteritis normal nicht auf.

Die gastrointestinalen Symptome des Botulismus wie Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Obstipation und Bauchschmerzen werden mit einem Ileus verwechselt und führen zur Laparatomie, insbesondere bei Typ-E-Fällen, wo

die gastrointestinale Symptomatik im Vordergrund stehen kann(195).Substernale Schmerzen lassen an Hiatushernien denken(251).

12.4.2.Herzinfarkt und Angina pectoris

Oberbauchbeschwerden und Schmerzen substernal werden auch als Symptome einer koronaren Herzkrankheit oder eines Herzinfarktes interpretiert(251),Kreislaufstörungen und unspezifische EKG-Veränderungen werden einer Myokarditis zugeordnet(214).

12.4.3.Schlaganfall

Eine oberflächliche Betrachtung der bulbären Symptomatik führt zur Verkenennung mit einem Schlaganfall (146,195),insbesondere bei älteren Patienten mit Vorerkrankungen von seiten des Herzens und der Lunge kann durch die zunehmende Zwerchfellparalyse bald eine gefährliche Hypoxie die Grundkrankheit verschlimmern und überraschend schnell zum Tode führen,die bulbären Lähmungserscheinungen führt man fälschlicherweise dann auf einen apoplektischen Insult zurück(127). Es sind vor allem Durchblutungsstörungen der Seitenäste der A.basilaris,die zu Sehstörungen wie Doppelbildern und Blickparesen führen,weiter zu vegetativen Symptomen:Übelkeit,Brechreiz,Erbrechen,zu Unregelmäßigkeiten der Atem- und Herzfrequenz,motorischen Paresen,die mitunter sich in Schluckstörungen und Dysarthrie manifestieren.Diese Symptome weisen zumindest eine gewisse Ähnlichkeit mit denen bei Botulismus auf, allerdings bestehen meist noch andere Symptome und die Herdausfälle sind mehr lokalisiert und nicht so symmetrisch verteilt wie beim Botulismus(183).

12.4.4.Akute Pharyngitis

Relativ häufig weisen Botulismuspatienten eine Rötung und ödematöse Verquellung des Rachens auf,die zusätzliche Schleimhauttrockenheit,Halsbeschwerden,Veränderungen der Stimme und Atembeschwerden verleiten dazu,eine Pharyngitis oder eine Infektion des

oberen Respirationstraktes anzunehmen(7,11,56,124,127,132,195).

12.4.5.Diphtherie

Wegen der Rachenrötung und der bulbären Lähmungen wird Botulismus auch mit Diphtherie verwechselt.Diphtherie beginnt normal mit Fieber,Kopfschmerzen,Mattigkeit,Inappetenz und einem auffallend stark reduzierten Allgemeinbefinden.Larynxdiphtherie äußert sich in einem trockenen,bellenden Husten,Heiserkeit und Aphonie,durch Glottiseinengung entsteht eine vertiefte Atmung und ein inspiratorischer Stridor.Die Pulsfrequenz steigt im Fieber verhältnismäßig hoch an,der Blutdruck fällt ab.Milde verlaufende,lokalisierte Formen verursachen kaum Blutbildveränderungen,schwere Verlaufsformen führen zu einer Leukozytose und BKS-Beschleunigung,die Monozyten können relativ vermehrt sein.Im Unterschied zum Botulismus tritt eine Lähmung des Gaumensegels frühestens nach ein bis zwei Wochen auf,was sich in einer näseldenen Sprache und Regurgitation erkennbar gibt.In der 4. bis 8. Woche treten Spätlähmungen auf,am häufigsten sind Lähmungen im Kopfbereich:Gaumensegel,Akkommodationslähmung,Parese des N.abduzens und N.glossopharyngeus,der Hals- und Rückenmuskulatur,sowie schlaffe symmetrische Paresen der Beine(184).Eine Beinträchtigung des Pupillenspiels wird dagegen nicht beobachtet(7).

13. PROPHYLAKTISCHE MASSNAHMEN ZUR BOTULISMUSBEKÄMPFUNG

13.1. Erkennung verdächtiger Nahrungsmittel

Nahrungsmittel, die ekelerregende Veränderungen im Aussehen, im Geruch und Geschmack aufweisen, werden gewöhnlich nicht verzehrt, doch solch auffällige Warnzeichen treffen auf mit Cl. bot. kontaminierte Produkte oft nicht zu. Am ehesten finden sich verdächtige Alterationen bei Kontamination mit proteolytischen Stämmen, gewisse Partien in der Nahrung zeigen eine etwas andere Farbschattierung, die Konsistenz ist verändert, mehr weich und schmierig, ein ranziger Geruch und ein säuerlicher oder fader Geschmack kann der verdächtigen Stelle im Nahrungsmittel anhaften (104, 124, 164, 196). Nichtproteolytische Stämme, dazu gehören alle vom Typ E, lassen dagegen oft kaum Verdacht schöpfen, auf die Sinne ist hier nicht immer Verlaß (251). Cl. bot.-Stämme neigen zur Gasbildung, bombierte Dosen und aufgesprungene Einmachgläser sollten vom Verzehr ausgeschlossen werden. Botulinustoxin ist zwar sehr hitzelabil und durch kurzzeitiges Aufkochen wird das Toxin auch zerstört, doch muß beachtet werden, daß die Wärmeleitfähigkeit der verschiedenen Nahrungsmittel sehr verschieden ist und besonders gewisse Gemüsesorten relativ lange erhitzt werden müssen, bis eine restlose Zerstörung des Toxins erfolgt (157, 203). Gerade in Pfannen zubereitete Gerichte, die Hitzeeinwirkung erfolgt hier oft sehr inhomogen, können trotz Erhitzens zu einer Gefahr werden, wie ein Massenausbruch in den USA zeigte (230). Fast 60 Personen erkrankten mehr oder minder schwer, nachdem sie an unterschiedlichen Tagen eine mit selbst-konservierten Pfefferschoten zubereitete Soße in einem mexikanischen Restaurant verzehrten. Die Soße wurde zwar kurz erwärmt, doch dies erfolgte an den verschiedenen Tagen anscheinend recht launenhaft. Gerade die Zubereitung

von zuvor im Geschmack etwas veränderten Gemüsekonserven mit den verschiedensten Zutaten wie Essig, Salz und anderen Gewürzen verdeckt die Alteration(10).

13.2. Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen bei der Konservierung im Haushalt

Es sind gerade die im Haushalt selbst hergestellten und konservierten Nahrungsmittel, die zu Botulismusausbrüchen führen(151,194). In der Bundesrepublik sind es vor allem Fleischprodukte, meist Schinken und Würste, die selbst gepökelt und geräuchert werden, besonders auf dem Lande, wo das Hausschlachten noch verbreitet ist, hier ereignen sich auch die meisten Fälle(127). Wichtig ist die Einhaltung einer genügend hohen Salzkonzentration beim Einpökeln, es muß auch darauf geachtet werden, daß nicht durch sekundäre Einflüsse eine Verdünnung der Salzkonzentration erfolgt. Die Verarbeitung sollte unter möglichst hygienischen Bedingungen erfolgen; Gemüse, das eingeweckt wird, muß gründlich gewaschen werden, um die Sporenzahl möglichst zu verringern. Die meisten Fehler unterlaufen bei der anschließenden Sterilisierung, die notwendige Temperatur wird in oft defekten Apparaten nicht erreicht oder die Zeiten werden nicht genau eingehalten(34).

13.3. Wann besteht Gefahr bei kommerziell produzierten Konserven?

Ausbrüche, die auf kommerziell konvervierte Produkte zurückzuführen sind, treten meist auf, wenn entsprechende Vorschriften fahrlässig nicht eingehalten oder wenn neue Konservierungs- und Verpackungsmethoden eingeführt werden, die sich noch nicht bewährt haben(79,143, 195,229,251). Heute ist die Versuchung groß, Nahrungsmittel möglichst attraktiv verpackt unter Klarsichtfolien anzubieten, was gefährlich werden kann, wenn die Produkte zuvor keiner ausreichenden Hitze-prozedur unterzogen werden, was bei vielen Fischprodukten der Fall ist. Unter einer Vakuumverpackung wird der Restsauerstoff schnell von einer eventuell anwesenden aeroben Begleit-

flora verzehrt, was folglich wieder ihr Wachstum hemmt, die auffälligen Veränderungen eines verdorbenen Nahrungsmittels sind aber meist auf die aeroben Bakterien zurückzuführen, die vertrauten Warnzeichen entfallen somit weitgehend, und gleichzeitig sind optimale Bedingungen für das Gedeihen von Cl.bot. geschaffen worden(229). Wagenar und Dack(244) demonstrierten, wie schwer es z.B. durch Bestrahlung gelingt, Cl.bot.-Sporen in künstlich kontaminierten Käse zu töten, es gelang erst bei Strahlendosen, die nicht ohne Einfluß auf die geschmacklichen Qualitäten des Käses bleiben.

Eine große Gefahr kann von kommerziell produzierten Produkten dann ausgehen, wenn ein kontaminiertes Produkt durch ein weitverzweigtes Vertriebsnetz in einem großen Gebiet, oder gar über die Landesgrenzen hinaus, verbreitet wird(78, 109, 111, 251). Die Aufgabe einer gut funktionierenden Gesundheitsbehörde besteht dann darin, möglichst schnell den verdächtigen Verursacher herauszufinden und die Nahrungsmittel vom Endverteiler einzuziehen. Eine wichtige Funktion kommt hier auch dem Arzt zu, indem er möglichst früh einen Botulismusfall als solchen erkennt und der Gesundheitsbehörde mitteilt, damit eine frühzeitige Warnung an die Bevölkerung herausgegeben werden kann(111, 229).

14. DISKUSSION

Mit einer jährlichen Inzidenz von 40-80 Botulismusfällen in der Bundesrepublik gehört diese Lebensmittelintoxikation zu den relativ seltenen Erkrankungen, auf eine Million Einwohner entfällt ungefähr ein Fall jährlich(218). Gerade das sporadische Auftreten führt am Anfang oft zu seiner Verkenennung(229), insbesondere die ersten in einem Ausbruch auftretenden Fälle werden zuerst nicht richtig diagnostiziert, was nicht selten einen letalen Ausgang für diese Patienten bedeutet(39, 41, 78, 127), in einem Großteil der Ausbrüche ist nur eine Person beteiligt, nur bei etwas mehr als der Hälfte handelt es sich um eine Gruppenerkrankung mit mehreren Fällen(79). Botulismus wird mit einer stattlichen Anzahl von Krankheiten verwechselt: eine Reihe neurologischer und internistischer akuter Krankheiten mit bulbären Ausfällen wird in Betracht gezogen, am häufigsten wird anfangs an ein Guillain-Barré-Syndrom und Myasthenia gravis gedacht(57), weiter an Kinderlähmung(178), Meningitis, Enzephalitis(214), Gehirntumor(229) und Schlaganfall(127), Diphtherie(7) und Trichinose(178). Relativ häufig verleiten die initialen gastrointestinalen Symptome zur Annahme einer akuten Staphylokokkenenteritis(56, 57). Andere Intoxikationen, die das eine oder andere Symptom mit Botulismus gemeinsam haben und zur Verwechslung führen, sind Atropinvergiftung, Lähmungserscheinungen als Nebenwirkung nach Medikation mit Aminoglykosiden und Polymycin B, Schwermetallintoxikation mit Blei, Quecksilber, Arsen und Phosphor, Methylalkoholvergiftung(7), Kohlenmonoxideinatmung(56), selten Intoxikationen nach Schlangen-, Spinnen- und Zeckenbiß. Weiter wird Botulismus mit Hypermagnesiämie, Streptokokkenpharyngitis, Herzinfarkt(127), akutem Abdomen(195) und noch einigem mehr verkannt(56, 57). Die Chancen zum Überleben hängen neben der aufgenommenen Toxindosis,

dem Toxintyp, individuellen konstitutionellen Faktoren, auch vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn mit ab, je früher die Diagnose gestellt und mit der Therapie begonnen wird, um so günstiger wird dies für den Patienten sich auswirken(127).

Von den acht antigenetisch verschiedenen, bekannten Toxintypen sind die Typen A, B und E am häufigsten an menschlichen Botulismusfällen beteiligt, in Europa überwiegen Typ-B-Fälle(155), in den USA sind Typ-A-Fälle, die normal schwerer verlaufen, am häufigsten(79,151), in Japan kommen fast ausschließlich Typ-E-Fälle vor(55,238), dies hängt anscheinend mit der Verteilung von Cl.bot.-Sporen in der Natur zusammen(79,156,194,238). Die unterschiedlich hohe Inzidenz, in der Bundesrepublik und in der DDR sind Botulismusfälle im Vergleich zu anderen Ländern relativ häufig, hat wahrscheinlich ihre Ursache in den unterschiedlichen Konservierungsgebräuchen in den einzelnen Ländern; der Hauptanteil der Ausbrüche ist auf in Haushalten selbst konservierte Produkte zurückzuführen, die strengen Überwachungsmöglichkeiten und technische Perfektion lassen den Anteil kommerziell konservierter und verpackter Nahrung an den Ausbrüchen auf einen Bruchteil sinken(57,65,79,194,231,238). Verzehr von Gemüsekonserven, die in den USA die häufigste Kontaminationsquelle stellen, führt zu schwereren Vergiftungen als der von kontaminierten Fleischwaren wie Würsten und Schinken. Ein Grund hierfür scheint erstens die homogenere Verteilung des Toxins in Gemüsekonserven zu sein, zweitens die Bildung von oral giftigeren Toxinen, und zwar sind dies Toxine mit einem größeren Molekulargewicht(222), und drittens mit der größeren Toxinmenge im Gemüse.

Cl.bot. wächst nur unter streng anaeroben Verhältnissen, allerdings dürfte dies für Fleischprodukte nicht immer von vornherein absolut zutreffen; vielmehr gibt es Hinweise, daß dem Fleisch sauerstoffabsorbierende

Fähigkeiten eigen sind(72,77),weiter kann auch durch die Anwesenheit einer aeroben Begleitflora erst ein anaerobes Milieu geschaffen werden,was auch in Fällen mit Wundbotulismus Bedeutung haben könnte.

Neuere Arbeiten(69,171) lassen vermuten,daß die Fähigkeit eines Cl.bot.-Stammes zur Produktion eines bestimmten Toxintyps ihm von Bakteriophagen verliehen wird,auch andere Eigenschaften,wie proteolytische Aktivität der Kultur,scheint von Phagen induziert zu werden.

Trotz unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Toxintypen weisen sie eine molekulare Strukturierung auf,die allen bis jetzt untersuchten Typen gemeinsam ist(48,121,122,131,137,162,175).Das Toxin,ein einfaches Protein(was heißt,daß es nur aus Aminosäuren besteht)(134),setzt sich aus zwei Komponenten zusammen,einer neurotoxischen und einer atoxischen,die atoxische Komponente kann je nach Typ eine hämagglutinierende Potenz besitzen,die aber klinisch von der neurotoxischen Potenz verdeckt wird(137).Die toxische Komponente hat bei allen Typen ein Molekulargewicht von ca. 150.000,die atoxische Komponente hat ein Molekulargewicht von entweder ähnlicher Größenordnung oder ist noch größer.Diese atoxische Komponente verleiht in Assoziation mit der toxischen Komponente der letzteren eine große Stabilität und Resistenz gegenüber pH- und tryptischen Einwirkungen im Verdauungstrakt nach oraler Aufnahme(137,173,222,224).Verallgemeinert läßt sich sagen,daß die orale Toxizität einer bestimmten Toxinmodifikation eines Typs um so größer ist,je höher sein Molekulargewicht(174).Toxin von nicht proteolytischen Stämmen erfährt im Dünndarmsaft durch enzymatische Aktivierung eine unter Umständen beachtliche Steigerung seiner toxischen Potenz,dies ist beim Menschen besonders nach Intoxikation mit Typ E von Bedeutung(54,62,106).

Die Resorption des Toxins aus dem Dünndarm geschieht wahrscheinlich mittels Endozytose(137),gelangt nach Überwindung der Mukosabarriere zuerst in das Lymphsystem und von hier in den großen Blutkreislauf(46, 172,225).

Botulinustoxin wirkt spezifisch auf die cholinergen Synapsen des autonomen Nervensystems und auf die neuromuskulären Endplatten der quergestreiften Muskulatur,welche ebenfalls cholinergen Ursprungs sind(2,3, 19,26,59).Zentrale cholinerge Synapsen werden in vivo deshalb nicht beeinflusst,weil die Größe des Moleküls eine Passage der Bluthirnschranke nicht erlaubt(210), obwohl in vitro an Versuchen mit Gehirnschnittpräparaten und Synaptosomenzubereitungen eine Affinität der Toxine für die cholinergen Synapsen nachweisbar ist (85,90,91,92).Wie zahlreiche Arbeiten mit Nerven-Muskel-Präparaten zeigten,ist der Wirkungsort des Toxins die Präsynapse der motorischen Endplatte(13,19,20,21, 26,42,96,102,210,211,233).Die quantenhafte ACH-Freisetzung wird stark gedrosselt,vermutlich wird der Ca^{++} -ionenabhängige Mechanismus der Verschmelzung der mit Transmitter gefüllten Vesikel mit der Axolemma membran inhibiert(233).Der Fixierungsmechanismus des Toxins an die präsynaptischen Strukturen ist vom Aktivierungszustand des Nerventerminals abhängig:je höher die Aktivität,desto schneller erfolgt die irreversible Bindung (13,102,211),was sich klinisch darin ausdrückt,daß Muskeln,die sich in einem ständigen Aktivitätszustand befinden,wie z.B. das Zwerchfell,früher und schwerer paralytisiert werden als weniger aktive Muskulatur.Das frühere Einsetzen und Manifestwerden vegetativer Symptome,die überwiegend auf Funktionsstörungen des Parasympathikus beruhen,erklärt man sich mit dem geringeren Vesikelgehalt der parasympathischen Nervenenden,so daß hier zuerst die Toxinwirkung zum Tragen kommt und in leichten Verlaufsformen auf vegetative Symptome wie

Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Lichtempfindlichkeit, Obstipation und Sistieren der Tränensekretion beschränkt bleiben(115). Adrenerge Synapsen werden durch das Toxin nicht beeinträchtigt, vom sympathischen System werden eigentlich nur die cholinerg innervierten Schweißdrüsen gehemmt(2).

Licht- und elektronenmikroskopisch zeigen sich in den ersten Tagen nach Intoxikation keine strukturellen Veränderungen im Bereich der motorischen Endplatte(61, 234, 242, 258). Im Tierversuch ließ sich einige Tage nach Intoxikationsbeginn eine Aussprossung der terminalen Nervenenden aufzeigen, es bildeten sich entlang der gesamten Muskelfaser im Laufe von Wochen und Monaten neue Synapsen aus, das Nerventerminal versucht quasi durch Vergrößerung seiner effektiven Oberfläche das Toxin, welches ja irreversibel gebunden ist, auszudünnen(60, 61). Klinisch lassen sich am Patienten, vor allem nach Typ-B-Intoxikation, lange Zeit nach Krankheitsbeginn mit Hilfe der Infrarotpupillographie Funktionsstörungen der Pupilleninnervation nachweisen, was ein Hinweis auf eine verzögerte Regeneration des gestörten, subtilen cholinergen Innervationsmusters sein könnte, erst nach einer längeren Zeitspanne erfolgt eine Ausbalancierung(93).

Die überwiegende Mehrzahl der Botulismusfälle ist auf eine Intoxikation mit präformierten Toxin zurückzuführen. Nach einer Inkubationszeit, die zwischen wenigen Stunden und mehreren Tagen (im Durchschnitt zwischen 12 bis 36 Stunden dauern kann)(56), wird die Krankheit meist zuerst durch gastrointestinale Symptome eingeleitet. Übelkeit, Erbrechen, selten initial auch Durchfall, der dann durch eine hartnäckige Obstipation abgelöst wird (die Obstipation kann aber von Anfang an vorherrschen), Blähungen, substernale Schmerzen sind die am häufigsten geklagten Symptome, am stärksten und konstantesten nach Typ-B-Intoxikation ausgeprägt, bei Typ A können sie gelegentlich fehlen(41, 195, 251).

Anschließend folgen Mundtrockenheit und neurologische Funktionsstörungen, im Vordergrund stehen zuerst die Motilitätsstörungen der Augen, Mydriasis (allerdings nicht konstant (34)), Akkommodationsverlust, Dysphagie und Dysarthrie. Je kürzer die Inkubationszeit bis zum Einsetzen der neurologischen Symptome, umso mehr muß mit einem schweren Verlauf gerechnet werden (56, 251). Frühzeitiges Erbrechen kann sich günstig auswirken, wird hiermit doch ein Teil des noch nicht resorbierten Toxins wieder eliminiert (124). Bevor eine komplette Lähmung der Extremitätenmuskulatur möglich ist, tritt Atemversagen durch Paralyse des Zwerchfells ein. Ein Teil der Patienten klagt über Miktions- und Potenzstörungen (109, 115, 230). Die Schwäche der Extremitätenmuskulatur äußert sich subjektiv in generalisierter Mattigkeit. In einem Teil der Fälle steht nicht die Trockenheit der Schleimhäute alleine, sondern zusätzlich eine lästige Hypersalivation eines zähen Schleimes im Vordergrund, was man sich durch eine kompensatorische Hyperaktivität des Sympathikus erklärt (115). Charakteristisch für Botulismus ist das Fehlen von Sensibilitätsstörungen, die intellektuellen und emotionalen Fähigkeiten sind nicht vermindert (83), Fieber fehlt normal, abgesehen in Zusammenhang mit Komplikationen.

Ob Cl. bot. auch infektiös für den Menschen ist, war lange umstritten (40, 72, 176, 217, 222); seit 1950 wurden 18 Botulismusfälle aus den USA berichtet, die nach Unfällen mit stark verschmutzten Extremitätenwunden auftraten, es ist somit erwiesen, daß unter bestimmten, noch nicht genau erforschten Bedingungen eine Infektion mit Cl. bot.-Sporen möglich ist. Die Zahl ist im Vergleich zu den Intoxikationen sehr klein, es kann aber auch sein, daß früher ähnliche Fälle mit anderen neurologischen Krankheiten verkannt wurden (152). Ein weiterer Hinweis für die Pathogenität von Cl. bot. beim Menschen sind die seit 1976 aus den USA mitgeteilten Fälle von Säug-

lingsbotulismus(158).Die Säuglinge fallen durch Obstipation,Trink-,Saug- und Schreischwäche,Bewegungsarmut,Funktionsausfällen der Augen- und anderer Kopfnerven auf,ein plötzlich einsetzender Atemstillstand ist möglich.In keinem der über 70 bis jetzt registrierten Fälle konnte ein toxinhaltiges Nahrungsmittel eruiert werden,wohl aber gelang der Nachweis von Toxin und Cl.bot. im Darmtrakt der Säugling(153,158,182,240,254).Die anderen Milieuverhältnisse im Darmtrakt der Säuglinge scheinen unter günstigen Umständen die Proliferation von Cl.bot. und seine Toxinproduktion zu erlauben(65,148).Die verschiedensten sporenhaltigen Kontaminationsquellen kommen in Betracht,besonderer Verdacht fiel auf Honig(5).

Die Botulismusdiagnose versucht man durch Nachweis von Toxin im Serum zu sichern:je früher dies geschieht,desto eher wird das Ergebnis positiv sein(73,152,195).Durch Untersuchung des Stuhls auf Toxin und Cl.bot. wird die Treffsicherheit noch gesteigert(40,41,89,151,153,250,254),weiterhin wird man verdächtige Nahrungsreste auf Toxingehalt und Anwesenheit von Cl.bot. prüfen(58).Am empfindlichsten erweist sich der Mäusetest, neuerdings stehen auch spezifische Nachweismethoden zur Verfügung,nämlich Hämagglutinationstests(110,198),Radioimmunoassay(14) und auf "Elisa"-Technik beruhende Verfahren(128,170).Die Empfindlichkeit dieser Tests ist nicht ganz so groß wie der Mäusetest,dafür wird allerdings das Toxin spezifisch gemessen.Als weiteres Hilfsmittel zur Diagnosesicherung und Abgrenzung gegenüber anderen neurologischen Krankheiten leistet das EMG gute Dienste;ähnlich wie beim myasthenischen Syndrom Eaton-Lambert findet man bei Botulismuspatienten eine Fazilitation der Amplitude des MAP nach supramaximaler Stimulation,es werden allerdings keine so hohen Amplituden wie beim myasthenischen Syndrom erreicht(33,39,89,93,149,182,192).Für leichte und

schwere Botulismusverläufe eignet sich das konventionelle EMG nicht(32,109,124),hier kann das Einzelfaser-EMG in Zukunft gute Dienste leisten(201).Das EEG und EKG zeigen keine konstanten Veränderungen,unspezifische Alterationen lassen sich gelegentlich nachweisen(93,109,124,149).

Wichtig ist es,bereits möglichst früh eine etwaige Botulismusdiagnose zu sichern,nur im Frühstadium erweist sich die bis jetzt einzig bekannte spezifische Therapie,nämlich die Injektion und Infusion von Antitoxin,als wirksam.Sobald das Toxin an die cholinergen Synapsen fixiert ist,wird es durch Antitoxin nicht mehr erreicht(26,39,209,210,211),mit Antitoxin kann folglich nur das in der Zirkulation befindliche Toxin neutralisiert werden.Allerdings kann es auch zu einem späteren Zeitpunkt angebracht sein,noch Antitoxin zu geben,die hartnäckige Obstipation erlaubt trotz geringer Resorptionskapazität des Kolons eine kontinuierliche Nachlieferung von Toxin,weiter ist nicht ausgeschlossen,daß sich mit der kontaminierten Nahrung aufgenommene Sporen im Darm vermehren und Toxin produzieren,selbst nach 22 Tagen konnte noch aus dem Fäzes Cl.bot. gezüchtet werden(151).Natürlich wird man als Erstmaßnahme durch Erbrechenlassen und Abführen den Magen-Darm-Trakt möglichst von Toxin befreien.Am effektivsten erweist sich die Antitoxintherapie bei Typ-E-Fällen(34,105,106,123,195,251),weniger überzeugende Ergebnisse liegen in Fällen mit Typ-A- und Typ-B-Intoxikation vor(34,39,109,124).Verabreicht wird ein trivalentes Antitoxin,welches Anti-A,Anti-B und Anti-E enthält.Typ-E-Fälle wurden bis jetzt nur durch Fischprodukte ausgelöst(mit einer Ausnahme,die auf eine mit Typ E kontaminierte Pilzkonservo zurückzuführen war(79)),allerdings sind Produkte maritimen Ursprungs gelegentlich auch mit Typ A oder Typ B kontaminiert(54,78,79,229),so daß auch bei amnestisch sicherer Annahme

einer Intoxikation durch Fisch ein trivalentes Antiserum initial empfohlen wird. Ist man sicher, daß die Kontaminationsquelle ein Fleischprodukt war, so dürfte die Verabreichung eines bivalenten Serums, welches Antitoxin A und B enthält, genügen(36). Leichtere Fälle, die keine Progredienz aufweisen und solche Fälle, bei denen der Zeitpunkt der Intoxikation schon einige Tage zurückliegt, lassen den Wert einer Antitoxintherapie als zweifelhaft erscheinen(39,109), zumal eine Nebenwirkungsrate von 20% durch das heterologe Pferdeserum nicht außer acht gelassen werden darf(153).

Eine Therapie mit Guanidin wirkt sich leider nur auf die Funktionsstörung der Augen- und Extremitätenmuskulatur günstig aus, die Zwerchfellparalyse, gegen die man ja gerade in schweren Fällen ankämpfen möchte, bleibt weitgehend unbeeinflusst(32,34,36,73). Auch Therapieversuche mit einer Kombination von Guanidin und Germin brachten keine überzeugenden Resultate, zumal nach höherer Dosierung unangenehme Nebenwirkungen auftreten(32).

Von den meisten Autoren wird die möglichst frühzeitige Indikation zur Tracheotomie und Intensivbehandlung bei beginnender respiratorischer Insuffizienz betont(124, 164,178,195,213,254). Plötzlich auftretende Komplikationen wie Atemstillstand, der einen gelegentlich unerwartet schnell überrascht(32,39,127), Herzstillstand(36) und schwere anaphylaktische Unverträglichkeitsreaktionen nach heterologer Serumtherapie(251) lassen sich an tracheotomierten oder zumindest bereits intubierten Patienten leichter beherrschen. Gerade in Fällen von Säuglingsbotulismus ist eine Tracheotomie oder Intubation nach Beginn der ersten Anzeichen auf Ateminsuffizienz dringend indiziert, ein Atemstillstand konnte selbst noch zu Hause vor Einlieferung in das Spital beobachtet werden(158,254). In schweren Verläufen erstreckt sich die Intensivbehandlung nicht selten über mehrere

Monate und die häufig befürchteten Komplikationen von seiten des Respirationssystems, besonders Pneumonien, sowie weiter Sepsis und Embolien, lassen sich am besten auf einer Intensivstation beherrschen, weiter müssen die Patienten anfangs intravenös ernährt und intensiv gepflegt werden(146,180,213,254).

4-Aminopyridin erwies sich in einem Therapieversuch an einem Patienten mit Eaton-Lambert-Syndrom als vorteilhaft(147). Da sowohl dem myasthenischen Syndrom als auch dem Botulismus eine Störung der präsynaptischen ACH-Freisetzung gemeinsam ist, kann man gewisse Hoffnungen auf dieses Medikament auch bei Botulismusfällen setzen. Inwieweit sich das Gift der Schwarzen Witwe und einige Phenotiazine als nützlich erweisen werden, bedarf noch weiterer Untersuchungen(219,220).

Zur Verhütung von Intoxikationen mit kontaminierten Nahrungsmitteln ist eine Aufklärung der Bevölkerung, insbesondere auf dem Lande, wo Hausschlachten, anschließendes Pökeln, Räuchern und Eindosen der Fleisch- und Wurstwaren und generell das Einwecken noch weit verbreitet sind, notwendig, da die überwiegende Zahl der Botulismusausbrüche sich auf selbstkonservierte Nahrungsmittel zurückführen läßt. Verdächtige Nahrungsmittel sollten erst gar nicht für den Verzehr verwendet werden, zumindest sollten sie ausreichend bei 100°C gekocht werden, um das Toxin zu denaturieren, kurzzeitiges Aufwärmen gerade von Gemüsekonserven genügt oft nicht.

15. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die ersten genauen Beschreibungen von Botulismusfällen stammen von Kerner(1820), Cl.bot. wurde 1892 von van Ermengem als Verursacher der Intoxikation erkannt. Cl.bot. ist ein streng anaerob wachsendes Bakterium. Bis jetzt sind acht antigenetisch differente Toxintypen bekannt, nämlich die Typen A, B, C_a, C_b, D, E, F, G. Es gibt Hinweise, daß die Fähigkeit eines bestimmten Cl.bot.-Stammes zur Produktion eines Toxintyps und noch andere Eigenschaften, wie z.B. proteolytische Aktivität des Mediums, durch Bakteriophagen induziert wird.

Cl.bot. ist in der Natur weit verbreitet, als Intoxikationsquellen kommen alle eiweißhaltigen Nahrungsmittel, in denen sich anaerobe Verhältnisse ausbilden können, in Frage. Typ A, B und E sind überwiegend für menschliche Botulismusfälle verantwortlich, die Typen C und D für tierische Epidemien. In den USA dominieren Typ-A-Fälle, die Letalität wird für Typ A zwischen 25 und 60% angegeben, in Europa sind die meisten Fälle auf Typ B zurückzuführen, die Letalität liegt zwischen wenigen Prozent und 10%, Typ-E-Fälle kommen am häufigsten in Japan, Kanada und im Gebiet der baltischen Seen vor, die Letalität liegt zwischen 20 und 40%. Gemüsekonserven stellen in den USA die häufigste Intoxikationsquelle dar, in Europa Fleischprodukte, besonders Würste und Schinken, Typ-E-Fälle sind fast ausschließlich auf Lebensmittel maritimen Ursprungs zurückzuführen. Botulinustoxin ist ein einfaches Eiweiß, es besteht nur aus Aminosäuren. Alle untersuchten Toxintypen setzen sich aus einer toxischen Komponente, mit einem Molekulargewicht von ca. 150.000, und einer atoxischen Komponente mit unterschiedlichem Molekulargewicht, je nach Modifikation und Toxintyp, zusammen. Die atoxische Komponente verleiht der toxischen Komponente ihre große Stabilität gegenüber den Einflüssen im Verdauungstrakt.

Geringste resorbierte Toxinmengen reichen zur Auslösung der klinischen Symptomatik.

Botulinustoxin wirkt spezifisch an den cholinergen Synapsen des autonomen Nervensystems und an den motorischen Endplatten der quergestreiften Muskulatur. Die Bluthirnschranke kann das Toxin wegen seiner molekularen Größe nicht überschreiten. Nach irreversibler Fixierung inhibiert das Toxin an der Präsynapse die quantenhafte ACH-Freisetzung weitgehend, die Geschwindigkeit des Inhibitionsprozesses hängt von der neuralen Aktivität des Nervenendes ab.

Nach oraler Intoxikation treten nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von 12-36 Stunden zuerst initiale gastrointestinale Symptome auf, die am ausgeprägtesten bei Typ-E-, am geringsten bei Typ-A-Fällen sind. Anschließend treten Symptome auf, die auf einer Inhibierung des Parasympathikus beruhen: Störungen der Speichel- und Tränensekretion, Obstipation, Akkommodations- und Pupillenstörungen. Als nächstes folgt die Inhibierung der Augenbulbusmuskeln und der anderen Kopfnerven, dann wird die Funktion des Diaphragmas beeinträchtigt, was zu Ateminsuffizienz führt, die Schwäche der Extremitätenmuskulatur zeigt sich subjektiv in mehr oder weniger ausgeprägter generalisierter Mattigkeit. Der Tod tritt normal durch peripheres Atemversagen ein. Fieber, Sensibilitätsstörungen und eine Beeinträchtigung der sensorischen Funktionen fehlen. Miktionsbeschwerden treten meist erst einige Tage nach Beginn der anderen Symptome auf.

Bei Fällen von Wundbotulismus, einer Infektion mit Cl. bot., beträgt die Inkubationszeit 4 bis 14 Tage, gastrointestinale Symptome fehlen, Fieber ist bereits von Anfang an möglich auf Grund eines Entzündungsprozesses im Wundbereich.

Fälle von Säuglingsbotulismus, wahrscheinlich eine gastrointestinale Infektion mit Cl. bot.-Sporen, fallen

zuerst meist durch eine Obstipation, gefolgt von Trink-, Stuhl- und Schweißschwäche, Bewegungsarmut, kranialen Nervenausfällen und Atemstörungen, auf. Betroffen werden nur Säuglinge unter acht Monaten.

Zur Diagnose wird neben der klinischen Symptomatik, die Toxinbestimmung im Serum, Fäzes, Asservaten und Nahrungsresten herangezogen, weiter versucht man Cl.bot. aus den Fäces zu kultivieren. Gute Hinweise gibt die elektromyographische Untersuchung: kennzeichnend sind verkleinerte Amplituden der MAF nach einzelnen Nervenimpulsen, nach supramaximaler Stimulierung erfolgt eine posttetanische Erhöhung der Amplitude, die allerdings gewöhnlich nicht den Normalwert erreicht, ähnlich wie bei anderen Störungen der präsynaptischen ACh-Freisetzung. In schweren und leichten Fällen kann das übliche EMG versagen, hier ist ein Einzelfaser-EMG angezeigt.

Therapeutisch versucht man zuerst durch Induktion von Erbrechen und durch Abführen den Gastrointestinaltrakt von Toxin zu reinigen. Möglichst früh sollte man trivalentes Antitoxin, nach vorheriger Austestung auf Überempfindlichkeit gegen das heterologe Serum, injizieren. Gute Ergebnisse der Antitoxintherapie lassen sich bei Typ-B-Fällen nachweisen, weniger überzeugend bei Typ-A- und Typ-B-Fällen. Das Antitoxin kann bereits das an die Synapsen gebundene Toxin nicht mehr erreichen.

Bei beginnender und fortschreitender Ateminsuffizienz sollte möglichst rechtzeitig die Indikation zur Tracheotomie und Verlegung auf eine Intensivstation erwogen werden.

Orale Applikation von Guanidin bessert weitgehend nur die Funktionsausfälle der okulären und Extremitätenmuskeln, die Paralyse des Zwerchfells bessert sich kaum.

Differentialdiagnostisch kommt eine Reihe neurologischer, internistischer und chirurgischer Krankheiten (hier eigentlich nur das akute Abdomen) und weiter mehrere andere Vergiftungen in Betracht.

16. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) Ado, A.D., Abrosimov, V.N.: The specific effect of bacterial toxins on the nervous regulation of respiration. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. 8:433-441, 1964
- (2) Ambache, N.: A further survey of the action of Clostridium botulinum toxin upon different types of autonomic nerve fibre. J. Physiol. 113:1-17, 1951
- (3) Ambache, N.: The peripheral action of Clostridium botulinum toxin. J. Physiol. 108:127-141, 1949
- (4) Arena, J.M.: Poisoning: Toxicology-Symptoms-Treatment. 2. Aufl. Charles C. Thomas, Springfield Ill. 1970
- (5) Arnon, S.S., Midura, T.F., Damus, K., Thompson, B., Wood, R., Chin, J.: Honey and other environmental risk factors for infant botulism. J. Pediatr. 94(2):331-336, 1979
- (6) Arustamoff, M.: Über die Natur des Fischgiftes. Zbl. Bakt.-Abt. I Orig. 10:113-119, 1891
- (7) Bär, A.: Augenveränderungen bei Botulismus. Klin. Mbl. Augenhk. 72:675-682, 1924
- (8) Beers, W.H., Reich, E.: Isolation and characterization of Clostridium botulinum type B toxin. J. Biol. Chem. 244:4473-4479, 1969
- (9) Bishop, G.H., Bronfenbrenner, J.J.: The site of action of botulinus toxin. Amer. J. Physiol. 117:393-404, 1936
- (10) Blum, J.: Botulismus nach Genuß von "eingeweckten" Bohnen. Münch. med. Wschr. 70(1):533, 1923
- (11) Blumenberg, K.J., Gross, H.: Beitrag zur Infektion mit Bacillus botulinus. Dtsch. med. Wschr. 62:1451-1455, 1936
- (12) Bobey, D.: Microbiology problem. Amer. J. Med. Technol. 44(10):1028-1029, 1978

- (13) Boroff, D.A., Del Castillo, J., Evoy, W.H., Steinhardt, R.A.: Observation on the action of type A botulinum toxin on frog neuromuscular junctions. *J. Physiol.* 240:227-253, 1974
- (14) Boroff, D.A., Shu-Chen, G.: Radioimmunoassay for type A toxin of *Clostridium botulinum*. *Appl. Microbiol* 25:545-549, 1973
- (15) Boroff, D.A., Fleck, U.: Effects of serotonin on the toxin of *Clostridium botulinum*. *J. Pharmacol. Exper.* 157:427-431, 1967
- (16) Boroff, D.A., Reilly, J.R.: Studies of the toxin of *Clostridium botulinum*. VI. Botulism among pheasants and quail, mode of transmission, and degree of resistance offered by immunization. *Int. Arch. Allergy* 20:306-313, 1962
- (17) Boroff, D.A., Reilly, J.R.: Studies on the Toxin of *Clostridium botulinum*. *J. Bact.* 77(2):142-146, 1959
- (18) Bronfenbrenner, J.J., Schlesinger, M.J., Orr, P.F.: Cause of immediate death by large doses of botulinus toxin. *J. Exper. Med.* 40:81-89, 1924
- (19) Brooks, V.B.: An intracellular study of the action of repetitive nerve volleys and of botulinum toxin on miniature end-plate potentials. *J. Physiol.* 134:264, 1956
- (20) Brooks, V.B.: The action of botulinum toxin on motor-nerve filaments. *J. Physiol.* 123:501-515, 1954
- (21) Brooks, V.B.: Motor-nerve filament block produced by botulinum toxin. *Science* 117:334-335, 1953
- (22) Brosch, A.: Zur Casuistik der Fischvergiftung. *Wien klin. Wschr.* 13:219-223, 1896
- (23) Bücherl, W., Buckley, E.: Venomous animals and their venoms. Bd. II. Academic Press, New York, London 1971
- (24) Buchner, J.A.: Toxikologie, 2. Aufl., 129-145. Nürnberg 1827
- (25) Buhl, H., Hertel, V.: Botulismus. *Med. Welt* 22:2033-2035, 1971

- (26) Burgen, S.V., Dickens, F., Zatman, L.J.: The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J. Physiol.* 109:10-24, 1949
- (27) Burke, G.S.: The occurrence of *Bacillus botulinus* in nature. *J. Bact.* 4:541-553, 1919
- (28) Burke, G.S.: Notes on *Bacillus botulinus*. *J. Bact.* 4:555-565, 1919
- (29) Burrows, W.: Effect of tyrosine on botulinum toxin. *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* 30:823-825, 1932
- (30) Carpenter, F.G.: Motor responses of the urinary bladder and skeletal muscle in botulinum intoxicated rats. *J. Physiol.* 188:1-11, 1967
- (31) Caselitz, F.H., Freitag, V.: Toxinnachweis und Isolierung des Stammes bei einem Fall von Botulismus. *Münch. med. Wschr.* 114:1643-1645, 1972
- (32) Cherington, M., Schultz, D.: Effect of guanidine, germinate, and steroids in a case of botulism. *Clin. Toxicol.* 11(1):19-25, 1977
- (33) Cherington, M., Ginsberg, S.: Wound botulism. *Arch. Surg.* 110:436-438, 1975
- (34) Cherington, M.: Botulism: ten-year-experience. *Arch. Neurol.* 30:432-437, 1974
- (35) Cherington, M., Soyer, A., Greenberg, H.: Effect of guanidine and germinate on the neuromuscular block of botulism. *Curr. Therap. Res.* 14:91-94, 1972
- (36) Cherington, M., Ginsberg, S.: Type B botulism: neurophysiologic studies. *Neurology* 21:43-46, 1971
- (37) Cherington, M., Greenberg, H.: Botulism and germinate. *Neurology* 21:966-968, 1971
- (38) Cherington, M., Ryan, D.W.: Treatment of botulism with guanidine. *N. Engl. J. Med.* 282:195-197, 1970
- (39) Cherington, M., Ryan, D.W.: Botulism and guanidine. *N. Engl. J. Med.* 278:931-933, 1968
- (40) Coleman, G.E.: Intramuscular infection of guinea pigs with spores of *Clostridium botulinum*. *Amer. J. Hyg.* 9:47-56, 1929

- (41) Craig, J.M., Iida, H., Inoue, K.: A recent case of botulism in Hokkaido, Japan. *Jap. J. Med. Sci. Biol.* 23: 193-198, 1970
- (42) Cull-Candy, S.G., Lundh, H., Thesleff, S.: Effects of botulinum toxin on neuromuscular transmission in the rat. *J. Physiol.* 260:177-203, 1976
- (43) Cutter, J.B.: Death from food poisoning due to *Bacillus botulinus*. *J. Amer. Med. Ass.* 79:825, 1922
- (44) Dack, G.M., Hoskins, D.: Absorption of botulinum toxin from the colon of *Macaca mulatta*. *J. Infect. Dis.* 71: 260-263, 1941
- (45) Dack, G.M., Gibbard, J.: Studies on botulism toxin in the alimentary tract of hogs, rabbits, guinea-pigs and mice. *J. Infect. Dis.* 39:173-180, 1926
- (46) Dack, G.M., Gibbard, J.: Permeability of the small intestine of rabbits and hogs to botulism toxin. *J. Infect. Dis.* 39:181-185, 1926
- (47) Das Gupta, B.R., Sugiyama, H.: Single chain and di-chain forms of neurotoxin in type F *Clostridium botulinum* culture. *Toxicon* 15:466-471, 1977
- (48) Das Gupta, B.R., Sugiyama, H.: A common subunit structure in *Clostridium botulinum*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 48:108-112, 1972
- (49) Davies, J.R., Morgan, R.S., Wright, E.A., Wright, G.P.: The results of direct injections of botulinum toxin into the central nervous system of rabbits. *J. Physiol.* 120:618-623, 1953
- (50) Davis, J.B., Mattman, L.H., Wiley, M.: *Clostridium botulinum* in a fatal wound infection. *J. Amer. Med. Ass.* 146:646-648, 1951
- (51) Del Castillo, J., Katz, B.: The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings. *J. Physiol.* 124:553-559, 1954
- (52) Dolder, R.: Botulin - die "Waffe des lautlosen Krieges". *Vjschr. Schweiz. San. offiziere* 37:236-242, 1960

- (53) Dolman, C.E., Murakami, L.: *Clostridium botulinum* type F with recent observations on other types. *J. Infect. Dis.* 109:107-218, 1961
- (54) Dolman, C.E., Tomisch, M., Campbell, C.C.R., Laing, W.B.: Fish eggs as a cause of human botulism. *J. Infect. Dis.* 106:5-19, 1960
- (55) Dolman, C.E.: Type E (fish-borne) botulism: a review. *Jap. J. Med. Sci. Biol.* 10:383-395, 1957
- (56) Donadio, J.A., Gangarosa, E.J., Faich, G.A.: From the Center of Disease Control. *J. Infect. Dis.* 124:108-112, 1971
- (57) Donadio, J.A., Gangarosa, E.J.: From the National Communicable Disease Center. Surveillance for botulism in the United States, 1968-1969. *J. Infect. Dis.* 122:122-123, 1970
- (58) Dowell, V.R., Mo Croskey, L.M., Hatherway, C.L., Lombard, G.L., Hughes, J.M., Merson, M.H.: Coproexamination for botulinum toxin and *Clostridium botulinum*. *J. Amer. Med. Ass.* 238(2):1829-1832, 1977
- (59) Drachman, D.B.: Atrophy of skeletal muscle in chick embryos treated with botulinum toxin. *Science* 145:719-721, 1964
- (60) Duchen, L.W., Tonge, D.A.: The effects of implantation of an extra nerve on axonal sprouting usually induced by botulinum toxin in skeletal muscle of the mouse. *J. Anat.* 124(1):205-215, 1977
- (61) Duchen, L.W.: Motor nerve growth induced by botulinum toxin as a regenerative phenomenon. *Proc. Roy. Soc. Med.* 65(1):196-197, 1972
- (62) Duff, J.T., Wright, G.G., Yarinsky, A.: Activation of *Clostridium botulinum* type E toxin by trypsin. *J. Bact.* 72:455-460, 1956
- (63) Editorial: Bacterial synergy in mixed aerobic, anaerobic infections. *Lancet* No. 8165:405-406, 1980
- (64) Editorial: The clinical recognition of botulism. *J. Amer. Med. Ass.* 241(1):503, 1979

- (65) Editorial: A new role for botulism? *Lancet* 1(8077): 1295-1296
- (66) Editorial: The fatal cases of food poisoning at Loch Maree. *Brit. Med. J.* 3:527, 1922
- (67) Edmonson, R. B., Gittner, L. T., Thom, C.: The possible pathogenicity of *Bacillus botulinus*. *Arch. Int. Med.* 26:357, 1920
- (68) Eichner, E. R., Gunsolus, J. M., Powers, J. F.: "Belladonna" poisoning confused with botulism. *J. Amer. Med. Ass.* 201:695-696, 1967
- (69) Eklund, M. W., Poysky, E. T., Boatman, E. S.: Bacteriophages of *Clostridium botulinum* types A, B, E, and F and nontoxigenic strains resembling type E. *J. Virol.* 3:270-276, 1969
- (70) Elmqvist, D., Josefsson, J. O.: The nature of the neuromuscular block produced by neomycine. *Acta Physiol. Scand.* 54:105, 1962
- (71) van Ermengem, E.: Der *Bacillus botulinus* und der Botulismus. In: *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, hrsg. von Kolle, W., Bd. IV/2, 909-938. Jena, Berlin, Wien 1928
- (72) van Ermengem, E.: Über einen neuen anaeroben *Bacillus* und seine Beziehungen zum Botulismus. *Zschr. Hyg. Inf. krkh.* 26:1-56, 1897
- (73) Faich, G. A., Graebner, R. W., Sato, S.: Failure of guanine therapy in botulism. *N. Engl. J. Med.* 285:773-776, 1971
- (74) Fey, H.: Botulismus. *Vjschr. Schweiz. San. offiziere* 38:145-152, 1961
- (75) Flacke, W., Caviness, V. S., Samaha, F. G.: Treatment of myasthenia gravis with germinediacetate. *N. Engl. J. Med.* 257:1207-1214, 1966
- (76) Forssmann, J.: Beiträge zur Kenntnis der Bakteriologie des Botulismus. *Zbt. Bakt.-Abt. I Orig.* 29(2): 541-545, 1901
- (77) Francillon, M.: Einfluß der aeroben Mischinfektion auf Entwicklung und Toxinbildung des *Bacillus botulinus*. *Arch. Hyg.* 95:121-139, 1925

- (78) Fukuda, T., Kitao T., Tanikawa, H., Sakaguchi, G.:
An outbreak of type B botulism occurring in Miyazaki prefecture. Jap. J. Med. Sci. Biol. 23:243-248, 1970
- (79) Gangarosa, E. J., Donadio, J. A., Armstrong, R. W., Meyer, K. F., Brachman, P. S., Dowell, V. R.: Botulism in the United States, 1899-1969. Amer. J. Epidemiol. 93:93-101, 1971
- (80) Giménez, D. F., Cicccarelli, A. S.: Another type of *Clostridium botulinum*. Zbl. Bakt. I, Abt. Orig. 215:221-224, 1970
- (81) Globig, H.: Leitsymptom "trockener Mund". Münch. med. Wschr. 112(2):2202-2203, 1970
- (82) Glutowa, E. W., Dankerowitz, A. K.: Zur Standardisierung des Antibotulismusserums. Zbl. Bakt. 133:155-158, 1934/35
- (83) Graebner, R. W., Cleeland, C. S.: Neurological and neuropsychological effects of botulinum toxin. Dis. Nerv. System 32:702-706, 1971
- (84) Grumbach, A.: Der Botulismus. In: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger, hrsg. von Grumbach, A., Kikuth, W., Bd. II. Thieme, Stuttgart 1958
- (85) Gunderson, C. B., Howard, B. D.: The effects of botulinum toxin on acetylcholine metabolism in mouse brain slices and synaptosomes. J. Neurochem. 31:1005-1013, 1978
- (86) Gunnison, J. B., Cummings, J. R., Meyer, K. F.: *Clostridium botulinum* type E. Pro. Soc. Exp. Bio. Med. 35:278-280, 1936/37
- (87) Gunnison, J. B., Meyer, K. F.: Susceptibility of monkeys, goats, and small animals to oral administration of botulinum toxin, types B, C, and D. J. Infect. Dis. 46:335-340, 1930
- (88) Gunnison, J. B., Meyer, K. F.: The occurrence of non-toxic strains of *Cl. parabolulinum*. J. Infect. Dis. 45:79-86, 1929

- (89) Gutmann, L., Pratt, L.: Pathophysiologic aspects of human botulism. Arch. Neurol. 33:175-179, 1976
- (90) Habermann, E.: Affinity chromatography of tetanus toxin, tetanus toxoid, and botulinum A toxin on synaptosomes, and differentiation of their acceptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 293:1-9, 1976
- (91) Habermann, E., Heller, J.: Direct evidence for the specific fixation of Cl. botulinum A neurotoxin to brain matter. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 287:97-106, 1975
- (92) Habermann, E.: ¹²⁵I-labeled neurotoxin from Clostridium botulinum A: preparation, binding to synaptosomes and ascent to the spinal cord. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 281:47-56, 1974
- (93) Hagenah, R., Müller-Jensen, A.: Pupillographic and electromyographic findings in botulism. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 39(5):532, 1977
- (94) Hal, I. C.: The occurrence of Bacillus botulinus, types A and B in accidental wounds. J. Bact. 50: 213-217, 1945
- (95) Hampson, C. R.: A case of probable botulism due to wound infection. J. Bact. 61:647, 1951
- (96) Harris, A. J., Miledi, R.: The effect of type D botulinum toxin on frog neuromuscular junctions. J. Physiol. 217:497-515, 1971
- (97) Hazen, E. L.: Incidents of human botulism. Science 87:413, 1938
- (98) Heckly, R. J., Hildebrand, G. J., Lamana, C.: On the size of the toxic particles passing the intestinal barrier in botulism. J. Exper. Med. 111:745-759, 1960
- (99) Henrich, H.: Erfolge mit Vitamin B₁-Injektionen bei Botulismus. Med. Klin. 48:279, 1953
- (100) Hetsch, H.: Das neue Botulismusserum der Höchster Farbwerke. Dtsch. med. Wschr. 50:6-8, 1924

- (101) Holzer, E.: Botulismus durch Inhalation. Med. Klin. 57:1735-1738, 1962
- (102) Hughes, R., Whaler, B. C.: Influence of nerve-ending activity and of drugs on the rate of paralysis of rdt diaphragm preparations by Cl. botulinum type A toxin. J. Physiol. 160:221-233, 1962
- (103) Hürthle, R., Groß, H.: Beitrag zur Infektion mit Bacillus botulinus. Dtsch. med. Wschr. 60(2):1232-1234, 1934
- (104) Husemann, T.: Wurstgift. In: Realencyclopädie der gesamten Heilkunde, hrsg. von Eulenberg, A., Bd. XV, 3-11. Urban und Schwarzenberg, Wien, Leipzig 1883
- (105) Iida, H., Ono, T., Karaschimada, T.: Experimental studies on the serum therapy of type E botulism: the relationship between the amount of toxin in the blood and the effect of antitoxic serum. Jap. J. Med. Sci. Biol. 23:344-347, 1970
- (106) Iida, H.: Specific antotoxin therapy in type E botulism. Jap. J. Med. Sci. Biol. 16:311-313, 1963
- (107) Jäger, C. F.: Gesundheitskunde. Nachricht und Warnung wegen des schädlichen Genusses geräucherter Blutwürste. Allg. Reichsanz. 309:3889-3897, 1802
- (108) Jawetz, E., Melnick, J. L., Adelberg, E. A.: Review of Medical Microbiology, 11. Aufl. Lance, Los Altos 1974
- (109) Jenser, G., Mumenthaler, M., Ludin, H. P., Robert, F.: Botulismus Typ B. Bericht über milde Verlaufsformen mit vorwiegend autonomen Innervationsstörungen. Schweiz. med. Wschr. 104:685-693, 1974
- (110) Johnson, H. M., Brenner, K., Angelotti, R., Hall, H. E.: Serological studies of types A, B, and E botulin toxins by passive hemagglutination and bentonite flocculation. J. Bact. 91:967-974, 1966
- (111) Johnston, R. W., Feldman, J., Sullivan, R.: Botulism from canned tunafish. Public Health Rep. 78:561-564, 1963

- (112) Kamenskaya, M.A., Thesleff, S.: The neuromuscular blocking action of an isolated toxin from the elapid (*Oxyuranus scutellactus*). *Acta Physiol. Scand.* 90:716-724, 1974
- (113) Katić, R.V.: Ergebnisse unserer Laboriumsuntersuchungen über die Pathogenese des durch *Cl. botulini* B hervorgerufenen Botulismus. *Wien. klin. Wschr.* 69:211-213, 1957
- (114) Katić, R.V.: Ergebnisse vergleichender experimenteller Untersuchungen über die therapeutische Wirkung von Antitoxin, Formaltoxoid und die Kombination beider auf die durch *Cl. botulini* (D)-Toxin hervorgerufenen Intoxikation. *Zlb. Bakt.* 166:510-516, 1956
- (115) Kauf, C., Lorent, J.P., Mosimann, J., Schlatter, I., Somaini, B., Velvart, J.: Botulismusepidemie vom Typ B. *Schweiz. med. Wschr.* 104:677-685, 1974
- (116) Kempner, W.: Weiterer Beitrag zur Lehre von der Fleischvergiftung. Das Antitoxin des Botulismus. *Zschr. Hyg.* 26:481-500, 1897
- (117) Kennedy, T.L., Merson, M.H.: An infected wound as a cause of botulism in a 12-year-old boy. *Clin. Pediatr.* 16(2):151-153, 1977
- (118) Keppie, J.: The pathogenicity of the spores of *Clostridium botulinum*. *J. Hyg.* 49:36-45, 1951
- (119) Kerner, J.: Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den tierischen Organismus, ein Beitrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. *Stuttgart, Tübingen* 1822
- (120) Kerner, J.: Neue Beobachtungen über die Vergiftung durch den Genuß geräucherter Würste. *Tübingen* 1820
- (121) Kitamura, M., Sakaguchi, G.: Dissociation and reconstitution of 12-S toxin of *Clostridium botulinum* type E. *Biochim. Biophys. Acta* 194:564-571, 1969

- (122) Kitamura, M., Sakaguchi, S., Sakaguchi, G.: Purification and some properties of *Clostridium botulinum* type E toxin. *Biochim. Biophys. Acta* 168:207-217, 1968
- (123) Koenig, M.G., Rogers, D.E.: Antitoxin treatment for botulism. *N. Engl. J. Med.* 279:108-109, 1968
- (124) Koenig, M.G., Drutz, D.J., Mushlin, A.J., Schaffner, W.: Type B botulism in man. *Amer. J. Med.* 42:208-219, 1967
- (125) Koizumi, K., Brooks, G.: The autonomic nervous system and its role in controlling visceral activities. In: *Medical Physiology*, hrsg. von Mountcastle, V.B., 13. Aufl. Bd. I, 788. Mosby company, Saint Louis 1974
- (126) Komatzki, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Botulismus-Toxins auf die inneren Organe. *Virchows Arch. path. Anat.* 206:179-189, 1911
- (127) Korsakewitz, J., Lenk, V., Schneider, V.: Über eine Botulismusgruppenerkrankung nach Genuß von geräuchertem Landschinken. *Münch. med. Wschr.* 119:831-836, 1977
- (128) Kozaki, S., Dufrenne, J., Hagenaars, A.M., Notermans, S.: Enzyme linked immunosorbent assay (elisa) for detection of *Clostridium botulinum* type B toxin. *Jap. J. Med. Sci. Biol.* 32:199-205, 1979
- (129) Kozaki, S., Miyazaki, S., Sakaguchi, G.: Structure of *Clostridium botulinum* type B derivative toxin: Inhibition with a fragment of toxin from binding to synaptosomal fraction. *Jap. J. Med. Sci. Biol.* 31:163-169, 1978
- (130) Kozaki, S., Miyazaki, S., Sakaguchi, G.: Development of antitoxin with each of two complementary fragments of *Clostridium botulinum* type B derivative toxin. *Infect. Immun.* 18(3):761-766, 1977
- (131) Kozaki, S., Sakaguchi, S., Sakaguchi, G.: Purification and some properties of progenitor toxin of *Cl. bot. type B*. *Infect. Immun.* 10:750-756, 1974

- (132) Krepler, P., Piringer, W. A., Weingarten, K.: Botulismus bei Kindern. Wien. klin. Wschr. 75:541-547, 1963
- (133) Kussmaul, A.: Epidemie durch Vergiftung mit Schwarzenmagen in Lahr und Umgebung. Dtsch. Arch. klin. Med. 4:455-464, 1868
- (134) Lamana, C., Sakaguchi, G.: Botulinustoxin and the problem of nomenclature of simple toxins. Bact. Rev. 32:242-249, 1971
- (135) Lamana, C., Hillowalla, R. A., Alling, C.: Buccal exposure to botulinal toxin. J. Infect. Dis. 117:327-331, 1967
- (136) Lamana, C.: Immunological aspects of airborne infections: some general considerations of response to inhalation of toxins. Bact. Rev. 25:323-330, 1961
- (137) Lamana, C.: The most poisonous poison. Science 130: 763-772, 1959
- (138) Lamana, C., Glassman, H. N.: The isolation of type B botulinum toxin. J. Bact. 54:575, 1947
- (139) Lamana, C., McElroy, O. E., Eklund, H. W.: The purification and crystallization of Clostridium botulinum type A toxin. Science 103:613-614, 1946
- (140) Lambert, E. H.: Defects of neuromuscular transmission in syndroms other than myasthenia gravis. Ann. N. Y. Acad. Sc. 135(1):367-384-1966
- (141) Lambert, E. H., Rooke, E. D., Eaton, L. M., Hodgson, C. H.: Myasthenic syndrome occasionally associated with bronchial neoplasm: neurophysiologic studies. In: Myasthenia gravis, hrsg. von Viets, H. R., 362-410. Thomas, C. C., Springfield, Ill. 1963
- (142) Landmann, G.: Über die Ursache der Darmstädter Bohnenvergiftung. Hyg. Rdsch. 14:449-552, 1904
- (143) Leading Articles: Type E Botulism. Brit. Med. J. 5385:716-717, 1964
- (144) Leuchs, J.: Bacillus botulinus. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, hrsg. von Kolle, W., von Wassermann, A., 2. Aufl., Bd. IV. Fischer, Jena 1911

- (145) Lewis, G.F., Metzger, J.F.: Botulism immune plasma (human). *Lancet* 809B(2):634, 1978
- (146) Lewis, S.W., Pierson, D.J., Cary, J.M., Hudson, L.D.: Prolonged respiratory paralysis in wound botulism. *Chest* 75:59-61, 1979
- (147) Lundh, H., Nilsson, O., Rosén, I.: 4-Aminopyridine - a new drug tested in the treatment of Eaton-Lambert syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 40:1109-1112, 1977
- (148) Marx, J.L.: Botulism in infants: a cause of sudden death? *Science* 201:799-801, 1978
- (149) McQuillin, M.P., Josifek, L.F.: An unusual neuromuscular defect in a case of possible botulism. *Arch. Neurol.* 26:320-325, 1972
- (150) Merritt, H.H.: A textbook of neurology, 4. Aufl. Lea and Febinger, Philadelphia 1967
- (151) Merson, M.H., Hughes, J.M., Dowell, V.R., Tayler, A., Barker, W.H., Gangarosa, E.J.: Current Trends in Botulism in the United States. *J. Amer. Med. Ass.* 229:1305-1308, 1974
- (152) Merson, M.H., Dowell, V.R.: Epidemiologic, clinical, and laboratory aspects of wound botulism. *N. Engl. J. Med.* 289:1005-1010, 1973
- (153) Merten, D.F., Leang, K., Goller, S.: Infant botulism: an unusual cause of intestinal hypomotility. *Amer. J. Radiol.* 131(3):523-524, 1978
- (154) Mertens, H.G.: Entzündliche Krankheiten des peripheren Nervensystems mit Tetanus und Botulismus. *Intensiv Med.* 10:63-76, 1973
- (155) Meyer, K.F.: The status of botulism as a world health problem. *Bull. WHO.* 15:281-298, 1956
- (156) Meyer, K.F., Dubovsky, B.J.: The distribution of the spores of *Bacillus botulinus* in the United States. *J. Infect. Dis.* 31:559-593, 1922
- (157) Meyer, K.F., Esty, J.R.: The heat resistance of the spores of *Bacillus botulinus* and allied anaerobes. *J. Infect. Dis.* 31:650-663, 1922

- (158) Midura, T.F., Arnos, S.S.: Infant botulism: identification of *Clostridium botulinum* and its toxins in faeces. *Lancet* 2:934, 1976
- (159) Midura, T.F., Nygaard, G.S., Wood, R.M., Bodily, H.L.: *Clostridium botulinum* type F: isolation from venison jerky. *Appl. Microbiol.* 24:165-167, 1972
- (160) Millonig, R.C.: Isolation of an aminopeptidase from type B *Clostridium botulinum*. *J. Bact.* 72:301-307, 1956
- (161) Miyazaki, S., Iwasaki, M., Sakaguchi, G.: *Clostridium botulinum* type D toxin: purification, molecular structure, and some immunological properties. *Infect. Immun.* 17:395-401, 1977
- (162) Miyazaki, S., Kozaki, S., Sakaguchi, S., Sakaguchi, G.: Comparison of progenitor toxins of nonproteolytic with those of proteolytic *Clostridium botulinum* type B. *Infect. Immun.* 13:987-989, 1976
- (163) Hochmann, P., Ziegler, K.: Botulismus. *Landarzt* 37(2): 1433-1436, 1961
- (164) Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart 1972
- (165) Möller, V., Scheibel, J.: Preliminary report on the isolation of an apparently new type of *Cl. botulinum*. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 48:80, 1960
- (166) Müller, H.E.: Botulinusintoxikation beim Kind. *Med. Klin.* 65:293-295, 1970
- (167) Nash, W.G.: A case of botulism: recovery. *Brit. Med. J.* 2(2):1199, 1934
- (168) Nonnenbruch, W.: Ein mit Serumbehandlung geheilter Fall von Botulismus. *Münch. med. Wschr.* 64(2):1409-1410, 1917
- (169) Notermans, S., Dufrenne, J., Kozaki, S.: Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Clostridium botulinum* type E toxin. *Appl. Environ. Microbiol.* 37:1173-1175, 1979

- (170) Notermans, S., Dufrenne, J., Schothorst, M.: Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Clostridium botulinum* type A. *Jap.J.Med.Sci.Biol.* 31:81-85, 1978
- (171) Oguma, K.: High and low toxin production by a new toxigenic strain of *Cl. bot.* type C following infection with type C phages of different passage history. *J.Gen.Microbiol.* 112(1):202-206, 1979
- (172) Ohishi, I., Sugii, S., Sakaguchi, G.: Absorption of botulinum type B progenitor and derivative toxins through the intestine. *Jap.J.Med.Sci.Biol.* 31:161-163, 1978
- (173) Ohishi, I., Sakaguchi, G.: Response of type B and E botulinum toxins to purified sulfhydryl-dependent protease produced by *Clostridium botulinum* type F. *Jap.J.Med.Sci.Biol.* 30:179-190, 1977
- (174) Ohishi, I., Sugii, S., Sakaguchi, G.: Oral toxicities of *Clostridium botulinum* toxins in response to molecular size. *Infect.Immun.* 16:107-109, 1977
- (175) Ohishi, I., Sakaguchi, G.: Molecular construction of *Clostridium botulinum* type F progenitor toxin. *Appl.Microbiol.* 29:444-447, 1975
- (176) Orr, P.F.: The pathogenicity of *Bacillus botulinus*. *J.Infect.Dis.* 30:118, 1922
- (177) Orr, P.F.: A rapid method of determining the presence and type of botulinus toxin in contaminated foods. *J.Infect.Dis.* 29:287-290, 1921
- (178) Orton, H.B.: Tracheotomy in botulism and residual poliomyelitis. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 60:485-495, 1951
- (179) Otsuka, M., Endo, M.: The effect of guanidine on neuromuscular transmission. *J.Pharmacol.Exper.* 128:273-282, 1960
- (180) Paust, J.C.: Respiratory care in acute botulism: a report of four cases. *Anesth.Analg.* 50:1003-1009, 1971

- (181) Pfenninger, W.: Toxico-immunologic and serologic relationship of *Bacillus botulinus*, type C and *B. parobotulinus*, "Seddon". *J. Infect. Dis.* 35:347-352, 1924
- (182) Pickett, J., Berg, B., Chaplin, E., Brunstetter-Shuffer, M.: Syndrom of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. *N. Engl. J. Med.* 295: 770, 1976
- (183) Poeck, K.: *Neurologie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 4. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1977
- (184) Pohle, H. D., Oehme, J.: Diphtherie. In: *Innere Medizin in Praxis und Klinik*, hrsg. von Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W. 2. Aufl., 13. 153-13. 154. Thieme, Stuttgart 1977
- (185) Polley, E. H., Vick, J. A., Ciuchta, H. P., Fischetti, D. A., Macchitelli, F. J., Montanarelli, N.: Botulinum toxin type A: effects on central nervous system. *Science* 147:1036-1037, 1965
- (186) Pryse-Philips, W., Murray, T. J., MacDonald, H. N. A.: *Essential neurology*. Hans Huber Publishers, Bern 1978
- (187) Puglis, N., Ferlazzo, B., Ricciardi, R.: Le alterazioni elettrocardiografiche nella tossinfezione botulinica. *Polliclinico sez. prat.* 73:1680-1685, 1966
- (188) Fürckhauer, H.: Zur Casuistik der Allantiasis. *Münch. med. Wschr.* 24:245-249, 1877
- (189) Quinke, H.: Über Fleischvergiftung. *Dtsch. Med.-Ztg.* 65:736-739, 1885
- (190) Ralovich, B., Barna, K.: Durch toxikologische und bakteriologische Untersuchungen erwiesener Typ B-Botulismus. *Zbl. Bakt.* 200:509-519, 1966
- (191) Ramsey, G. F., Klickstein, G. D.: Coral snake bite. Report of a case and suggested therapy. *J. Amer. Med. Ass.* 182:949-951, 1962

- (192) Rickert, S., Hagenah, R., Müller-Jensen, A.: Leichte Verlaufsform einer Botulinusintoxikation. Dtsch. med. Wschr. 100:2394-2397, 1975
- (193) Ricker, K., Döll, W.: Guanidinbehandlung des Botulismus. Zschr. Neurol. 198:332-341, 1970
- (194) Riemann, H.: Botulism types A, B, and F. In: Food-borne infections and intoxications, hrsg. von Riemann, H. Academic Press, New York, London 1969
- (195) Rogers, D.E.: Botulism, vintage 1963. Ann. Int. Med. 61:581-588, 1963
- (196) Römer, P.: Ein Beitrag zur Ätiologie des Botulismus. Zbl. Bakt. 2:857-862, 1900
- (197) Roth, E.: Zwei Fälle von Wurstvergiftung. Vjschr. gerichtl. Med. öffentl. San. wesen 29:241-254, 1883
- (198) Sakaguchi, G., Sakaguchi, S., Kozaki, S., Sugli, S., Ohishi, I.: Cross reaction in reversed passive hemagglutination between Clostridium botulinum type A and B toxins and its avoidance by the use of antitoxic component immunoglobulin isolated by affinity chromatography. Jap. J. Med. Sci. Biol. 27:161-172, 1974
- (199) Sakaguchi, G., Tohyama, Y.: Studies on the toxin production of Clostridium botulinum type E.I.A strain of genus Clostridium having the action to promote type E botulin toxin production in a mixed culture. Jap. J. Med. Sci. Biol. 8:247-253, 1955
- (200) Sakaguchi, G., Tohyama, Y.: Studies on the toxin production of Clostridium botulinum type E.II. The mode of action of the contaminant organisms to promote toxin production of type E organisms. Jap. J. Med. Sci. Biol. 8:255-262, 1955
- (201) Schiller, H.H., Stulberg, E.: Human botulism studied with single-fiber electromyography. Arch. Neurol. 35:346-349, 1978

- (202) Schloßberger, J.E.: Das Gift verdorbener Würste mit Berücksichtigung seiner Analogen in andern tierischen Nahrungsmitteln. Arch. physiol. Heilk. 11:709-753, 1852
- (203) Schoenholz, P., Meyer, K.F.: Effect of direct sunlight, diffuse daylight, and heat on potency of botulinus toxin in culture mediums and vegetable products. J. Infect. Dis. 35:361-389, 1924
- (204) Schübel, K.: Über Botulinustoxin. Dtsch. med. Wschr. 47(2):1047-1048, 1921
- (205) Schubert, R.: Die Anwendung von Periston N zur Serum- und Zellwäsche und ihre klinische Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. 76(2):1487-1492, 1951
- (206) Seeger, R.: Giftpilze und Pilzgifte. In: Pharmakologie und Toxikologie, hrsg. von Forth, W., Henschler, D., Rummel, D., 1. Aufl., 591-593, Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, 1975
- (207) Seidelmann, W.: Über einen besonders schweren Fall von Botulismus. Med. Klin. 19:113, 1923
- (208) Siegenthaler, W., Würsten, D., Siegenthaler, G.: Wasser- und Elektrolythaushalt. In: Klinische Pathophysiologie, hrsg. von Siegenthaler, W., 3. Aufl., 196-222. Thieme, Stuttgart 1976
- (209) Simpson, L.L.: Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. J. Pharmacol. Exper. 212:16-21, 1980
- (210) Simpson, L.L.: Studies on the mechanism of action of botulinum toxin. Adv. Cytopharmacol. 3:27-34, 1979
- (211) Simpson, L.L.: Pharmacological studies on the sub-cellular site of action of botulinum toxin type A. Amer. J. Pharmacol. 206(3):661-669, 1978

- (212) Sonnenschein, B., Bisping, W.: Extraktion und Anreicherung von *Clostridium botulinum*-Toxin aus dem Untersuchungsmaterial. Zbl. Bakt. 234(2):247-259, 1976
- (213) Sonntag, H., Meyer-Burgdorff, C., Larsen, R.: Therapie des schweren Botulismus. Med. Welt 21:857-859, 1971
- (214) Srunkova, L., Vanista, J.: Botulismus. Ther. Ggw. 106: 361-369, 1967
- (215) Staatliche Zentralverwaltung für Statistik: Statistisches Jahrbuch der DDR, 22 Erkrankungen und Todesursachen. Berlin 1977
- (216) Standaert, F.G., Detwiler, P.B.: The neuromuscular pharmacology of germine-3-acetate and germine-3, 16-diacetate. J. Pharmacol. Exper. 171:223-241, 1970
- (217) Starin, W.A., Daack, G.M.: Pathogenicity of *Clostridium botulinum*. J. Infect. Dis. 36:383-412, 1925
- (218) Statistisches Bundesamt: Das Gesundheitswesen der Bundesrepublik Deutschland, hrsg. vom Bundesministerium für Gesundheitswesen. Kohlhammer, Stuttgart, Mainz 1977
- (219) Stern, P., Valjevac, K., Dursam, K., Ducic, V.: Increased survival time in botulinum toxin poisoning by treatment with a venom gland extract from the black widow spider. Toxicon 13:197-198, 1975
- (220) Stern, P., Boras, J.: The effect of tricyanoaminopropene upon mice poisoned with botulinus toxin. Toxicon 5:187-190, 1968
- (221) Straßburger, H.: Botulinusintoxikation nach Genuß von Schnittbohnenkonserven. Arch. Hyg. 131:35-38, 1943
- (222) Sugii, S., Ohishi, J., Sakaguchi, G.: Molecular sizes of botulinum toxins in foods. Jap. J. Med. Sci. Biol. 31: 159-160, 1978
- (223) Sugii, S., Ohishi, I., Sakaguchi, G.: Intestinal absorption of botulinum toxins of different molecular sizes in rats. Infect. Immun. 17(3):491-496, 1977

- (224) Sugii, S., Ohishi, I., Sakaguchi, G.: Correlation between oral toxicity and in vitro stability of *Clostridium botulinum* type A and B toxins of different molecular sizes. *Infect. Immun.* 16:910-914, 1977
- (225) Sugii, S., Sakaguchi, G.: Molecular construction of *Clostridium botulinum* type A toxins. *Infect. Immun.* 12:1262-1270, 1975
- (226) Sugiyama, H., DasGupta, B.R., Yang, K.H.: Toxicity of purified botulinum toxin fed to mice (38394). *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* 147:589-591, 1974
- (227) Swinyard, E.A.: Noxious gases and vapors: carbon monoxide. In: *The Pharmacological basis of therapeutics*, hrsg. von Goodman, L.S., Gilman, A., 5. Aufl., 900-904. Macmillan Publishing Co., New York, 1975
- (228) Sysak, N., Meniowitz, K.: Zur pathologischen Veränderung beim experimentellen Botulismus. *Frankf. Zschr. Path.* 38:261-265, 1929
- (229) Terbeck, G.: Erörterungen zu den Botulismuserkrankungen und Todesfällen im norddeutschen Raum im Sommer 1970. *Öffentl. Gesundheitsw.* 33:9-13, 1972
- (230) Terranova, W., Palumbo, J.N., Breman, J.G.: Ocular findings in botulism type B. *J. Amer. Med. Ass.* 241:475-477, 1979
- (231) Terranova, W., Breman, J., Locey, R., Speck, S.: Botulism type B: epidemiologic aspects of an extensive outbreak. *Amer. J. Epidemiol.* 108:150-156, 1978
- (232) Thatcher, F.S.: Food-borne bacterial toxins. *Can. Med. Ass. J.* 94:582-590, 1966
- (233) Thesleff, S., Lundh, H.: Mode of action of botulinum toxin and the effect of drug antagonists. *Adv. Cytopharmacol.* 3:35-43, 1979
- (234) Thesleff, S.: Supersensitivity of skeletal muscle produced by botulinum toxin. *J. Physiol.* 151:598-607, 1960
- (235) Thienes, C.H., Haley, T.J.: *Clinical toxicology*, 5. Aufl. Lea and Febinger, Philadelphia 1972

- (236) Thomas, C.G., Kelcher, M.F., McKee, A.P.: Botulism, a complication of *Clostridium botulinum* wound infection. *Arch.Path.* 51:623-628, 1951
- (237) Thomashevsky, A.J., Horwitz, S.J., Feingold, M.H.: Acute autonomic neuropathy. *Neurology* 22:251-255, 1972
- (238) Tohyama, Y., Murata, R.: Symposium on problems of botulism in Japan. *Jap.J.Med.Sci.Biol.* 16:303-313, 1963
- (239) Townsend, C.T.: Comparative study of nontoxic and toxic strains of *Clostridium parbotulinum*. *J.Infect.Dis.* 45:87-95, 1929
- (240) Turner, H.D., Brett, E.M.: Infant botulism in England. *Lancet* 8077(1):1277-1278, 1978
- (241) Tyler, H.R.: Botulinus toxin: Effect on the central nervous system of man. *Science* 139:847-848, 1963
- (242) Tyler, H.R.: Pathology of the neuromuscular apparatus in botulism. *Arch.Path.* 76:55-59, 1963
- (243) Urquhart, C.E.D., Grist, N.R.: Botulism and sudden infant death. *Lancet* 2:1411, 1976
- (244) Wagenaar, R.O., Dack, G.M.: Effect in surface ripened cheese of irradiation on spores and toxin of *Clostridium botulinum* Types A and B. *Food Res.* 21:226-234, 1956
- (245) Wagman, J., Bateman, J.B.: Botulinum typ A toxin: properties of a toxic dissociation product. *Arch.Biochem.Biophys.* 45:275-383, 1953
- (246) Wagner, E.: Biochemical activities of *Bacillus botulinus* type C and B, *parabotulinus*, "Seddon" *J.Infect.Dis.* 35:353-359, 1924
- (247) Wand, M., Mather, J.A.: Diphenylhydantoin intoxication mimicking botulism. *N.Engl.J.Med.* 286:88, 1972
- (248) Watson, W.E.: Changes in glial cells of the hypoglossal nucleus after axotomy of the hypoglossus nerve, after botulinum toxin and after innervation of denervated muscle. *J.Physiol.* 222:144, 1972
- (249) Weinstein, L.: Antimicrobial agents. In: The pharmacological basis of therapeutics, hrsg. von Goodman, L.S., Gilman, A., 5. Aufl., 1167-1245. Macmillan Publishing Co., New York 1975

- (250) Wheeler, M.W., Humphreys, E.M.: Isolation of *B. botulinus* type B from feces by use of blood agar plates in anaerobic jar. *J. Infect. Dis.* 35:305-310, 1924
- (251) Whittaker, R.J., Gilbertson, R.B., Garrett, A.S.: Botulism, Type E. Report of eight simultaneous cases. *Ann. Int. Med.* 61:448-454, 1964
- (252) Williams-Walls, N.J.: *Clostridium botulinum* type F: isolation from crabs. *Science* 162:375-376, 1968
- (253) Wilson, R.W., Ward, M.D., Johns, T.R.: Corticosteroids: a direct effect at the neuromuscular junction. *Neurology* 24:1091-1095, 1974
- (254) Wolfe, J.A.: Tracheotomy recommended for some infant botulism. *J. Amer. Med. Ass.* 241:2133-2134, 1979
- (255) Wright, G.G., Duff, J.T., Fiock, M.A., Devlin, H.B., Sonderstrom, R.L.: Studies on immunity to toxins of *Clostridium botulinum*. *J. Immunol.* 84:384-389, 1960
- (256) Wüst, J.: Schnell diagnose anaerober Infektionen mit der direkten gaschromatographischen Untersuchung von klinischen Material. *Schweiz. med. Wschr.* 110:362-369, 1980
- (257) Yang, K.H., Sugiyama, H.: Purification and properties of *Clostridium botulinum* type F toxin. *Appl. Microbiol.* 29:598-603, 1975
- (258) Zacks, S.J., Metzger, J.F., Smith, C.W.: Localization of ferritin-labelled botulinus toxin in the neuromuscular junction of the mouse. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 21:610-633, 1962
- (259) Zimmermann, W.J.: Trichinosis. In: Diseases transmitted from animals and man, hrsg. von Hubbert, W.T., MacCulloch, W.F., Schnurrenberger, P.R., 6. Aufl. Charles C Thomas, Springfield, Ill. 1975

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. med. F.Láhoda für die Themenstellung, Durchsicht und Besprechung der Arbeit verpflichtet.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 12.3.1949 in Petersdorf, Kreis Aichach, als zweites Kind der Eheleute Josef und Margareta Stocker geboren. Mein Vater war vom Beruf Schneider.

1955 wurde ich in der Volksschule Alsmoos eingeschult, die ich acht Jahre lang besuchte.

1963 begann ich eine Lehre als Maschinenschlosser in Augsburg. Während der letzten beiden Lehrjahre besuchte ich samstags die Berufsaufbauschule in Neusäß bei Augsburg, ab Herbst 1967 dann voll für ein Jahr. Im Sommer 1968 legte ich die mittlere Reifeprüfung und kurz darauf die Gesellenprüfung als Maschinenschlosser ab. Anschließend arbeitete ich bis zur Einberufung zur Bundeswehr im Juli 1969 für ein Dreivierteljahr als Geselle.

Nach Entlassung aus der Bundeswehr besuchte ich ab Herbst 1970 das Bayernkolleg Augsburg und bestand im Frühjahr 1973 das Abitur. Danach arbeitete ich für ein halbes Jahr als Schlosser in Augsburg.

Im Wintersemester 1973 nahm ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf, das Staatsexamen bestand ich im Dezember 1979. Anschließend arbeitete ich an meiner Dissertation.

